UNIVERSITE DE PARIS — FACULTE DE PHARMACIE

Année 1966 — Série U - N° 440

THESE

présentée

A LA FACULTE DE PHARMACIE
DE L'UNIVERSITE DE PARIS

pour l'obtention du titre de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE PARIS
(mention Pharmacie)

par

Michel PORSIN

soutenue le :

Titre de la thèse :

Contribution à l'étude de l'hypercapnie chronique. Perturbations de l'équilibre acide-base dans les milieux intra et extra cellulaires provoquées par un séjour prolongé dans de l'air contenant de 1 à 6 % de CO^2. Observations chez l'homme et étude sur l'animal.

JURY : MM. Y. RAOUL..... Président
A. QUEVAUVILLER..... Examinateur
R. LE MOAN ..... Examinateur

UNIVERSITE DE PARIS

FACULTE DE PHARMACIE

Année 1966

Série U - N° 440

THESE

présentée

A LA FACULTE DE PHARMACIE
DE L'UNIVERSITE DE PARIS

pour l'obtention du titre de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE PARIS
(mention Pharmacie)

par

Michel PORSIN

soutenue le :

Titre de la thèse :

Contribution à l'étude de l'hypercapnie chronique. Perturbations de l'équilibre acide-base dans les milieux intra et extra cellulaires provoquées par un séjour prolongé dans de l'air contenant de 1 à 6 % de CO^2. Observations chez l'homme et étude sur l'animal.

JURY : MM. Y. RAOUL..... Président
A. QUEVAUVILLER..... Examinateur
R. LE MOAN ..... Examinateur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

PERSONNEL DE LA FACULTE

DE PHARMACIE DE PARIS

ADMINISTRATION

MALANGEAU P.	DOYEN,
GUILLOT M.	Assesseur, O +,
RODINEAU L.	Secrétaire Général, +
FERRARI (Mme. S.)	Attachée Principale
JEANDEL L.	Attaché,
ESPINASSE (Mme. M.L.)	Attachée,
BRENN A.	Attaché, +
JACOB A.	Attaché, +
MUR (Mme A.M.)	Attachée
FRIZOL (Mle E.)	Attachée
TRICAN J.	Attaché

PROFESSEURS HONORAIRES

LAUNOY L.	O +,
FLEURY P.	O +,
PICON M.	O +,
BEDEL C.	+,

PROFESSEURS

JANOT M.-M., O +,	Pharmacie Galénique (T)
VALETTE G., O +,	Pharmacodynamie (T)
PARIS R., +,	Matière Médicale (T)
GUILLOT M., O +,	Physique (T)
GAUTIER J.-A., O +,	Chimie Organique (T)
LAMBIN (Mle S.) +,	Microbiologie (T)
RAOUL Y., +,	Physiologie (T)
COURTOIS J., +,	Chimie Biologique (T)
DOMANGE L., O +,	Chimie Générale et Minérale (T)
TRUHAUT R., O +,	Toxicologie (T)
MORETTE A., +,	Hydrologie (T)
CAVIER R., +,	Parasitologie (T)
QUEVAUVILLER A., +,	Hygiène et Education Sanitaire (T)
MOREAU R. +,	Pharmacie Chimique (T)
GERMAN A.,	Virologie et Sérologie (T)
PIETTE M., +,	Biologie Sanguine (T)
MALANGEAU P.	Chimie Analytique (T)
GERARD M., +,	Biochimie Appliquée (T)
DILLEMANN G.,	Législation, Déontologie et Histoire de la Pharmacie (T)

DEYSSON G.,	Botanique (T)
FLAHAUT J.	Minéralogie (T)
RENAULT J.	Chimie Organique (T)
LE HIR A.	Pharmacie Galénique (T)
BOUDENE C.	Toxicologie et Hygiène Industrielle (T)
LARUELLE P.	Physique
ROSSIGNOL P.	Pharmacodynamie
MANGEOT A.	Pharmacie Galénique Industrielle
DELAVEAU P.	Matière Médicale et Séméiologie
COHEN Y.	Pharmacodynamie
RENAULT H.	Physique
BOURDON R.	Chimie Analytique
REYNAUD P.	Pharmacie Chimique
LE MOAN R.	Toxicologie
POISSON J.	Pharmacie Galénique
MICHEL R.	Endocrinologie (T)

MAITRES DE CONFERENCES

PAOLETTI C.	Toxicologie
DESVIGNES A.	Cryptogamie et Technique Bactériologique
PERCHERON F.	Chimie Biologique
SAVEL J.	Biologie Animale
BORY M.	Microbiologie
MIOCQUE M.	Chimie Organique
GUIGNARD J.L.	Botanique Générale
GOUNELLE J.-C.	Physiologie
BINET P.	Biologie Animale
COMBET-FARNOUX C.	Chimie Organique
PLAT (Mme M.)	Législation et Déontologie Pharmaceutique
DELACOUX E.	Pharmacie Chimique
ADOLPHE C.	Physique
CUERNET M.	Chimie Analytique et Bromatologie
DIDRY J.	Physique
LEDOUBLE G.	Chimie Minérale et Minéralogie
KHODADAD P.	Chimie Minérale et Minéralogie
PERLES R. (F.F.)	Chimie Biologique
YONGER J. (F.F.)	Chimie Analytique

CHEFS DE TRAVAUX PRATIQUES

AGNERAY (Mme.) (F.F.)	Chimie
AGNERAY J. (F.F.)	Chimie Biologique
ASTIN C. (F.F.)	Physique
BLANC (Mme. J.)	Chimie Organique
BARTIER (Mme. S.)	Mathématiques
BESANCON (F.F.)	Mathématiques
BOURNIQUE (Mle. C.) (F.F.)	Physiologie végétale

CHEFS DE TRAVAUX PRATIQUES (Suite)

CARLIER A. (F.F.)	C.E.S. Pharmacie Galénique Industrielle.
CENAC (Mme. J.) (F.F.)	C.E.S. Parasitologie Pharmaceutique et Technique
CHARPENTIER (Mme. M.)	Chimie Préparation
CHOIX (Mle. M.)	Pharmacie Galénique
DAGRON C.	Chimie Organique
COMPAGNON P. (F.F.)	Chimie Organique
DAVY J. (F.F.)	C.E.S. Biochimie
DECAUDIN (Mle. M.-T.)	Parasitologie
DREUX C.	C.E.S. Electrochimie Appliquée à l'Analyse
DUMANT (Mle G.)	Chimie Préparation
ETIENNE G.	Pharmacie Galénique
ETIENNE J. (F.F.)	Physique
FLEURY (Mle. S.)	Chimie
GOURSAT (Mle. M.J.) (F.F.)	Botanique
HAMON M.	Chimie Analytique
HARISPE J. +,	Chimie Organique
HAZEBROUCQ G.	Physique
HENRY J.	Chimie
HUAN YONG (F.F.)	Chimie Générale et Minérale
HUBERT (Mme. J.)	C.E.S. Bactériologie Pharmaceutique et Technique
HURON (Mme. M.J.)	Mathématiques
JUND (Mle. Y.)	C.E.S. Immunologie Générale et Appliquée
LAROCHE J.	Physique
LEBOEUF M. (F.F.)	C.E.S. Pharmacotechnie Chimique et Galénique
LEGER (Mme. N.)	Zoologie
LALEGERIE P. (F.F.)	C.E.S. Biochimie
LELUC R.	Microbiologie
LEMONNIER A.	Chimie Analytique
LEVILLAIN P.	Chimie Analytique

CHEFS DE TRAVAUX PRATIQUES (Suite)

LIKFORMAN J. (F.F.)	Physique
LONGEVIALE (Mle M.)	Botanique
MACCARIO J. (F.F.)	Mathématiques
MANDEREAU J. (F.F.)	C.E.S. Pharmacotechnie Chimique et Galénique
MAHUZIER J.	Chimie Analytique
MARTIN-FRERE H.	Chimie Organique
MICHELET A. (F.F.)	Chimie Minérale
MORIN (Mle. H.)	C.E.S. Pharmacodynamie et essais biologiques des médicaments
MOSKOWITZ H.	Chimie Organique
NOTTEGHEM (Mme. M.) (F.F.)	Zoologie
NGUYEN PHY LICH (F.F.)	C.E.S. Toxicologie et Etudes Sanitaires

CHEFS DE TRAVAUX PRATIQUES (Suite)

CABELLERO A. (P.P.) .....
C.E.S. Pharmacie Galénique
Industrielle.

CERRAC (Mme. J.) (P.P.) .....
C.E.S. Parasitologie Pharma-
ceutique et Technique

CHARPENTIER (Mme. M.) .....
Chimie Préparation

CHOUX (Mlle. J.) .....
Pharmacie Galénique

LADEUIL G. .....
Chimie Organique

COSTALBON P. (P.P.) .....
Chimie Organique

DAVY J. (P.P.) .....
C.E.S. Biochimie

DECLERCQ (Mlle. M.-T.) .....
Parasitologie

DEDOUX C. .....
C.E.S. Electrochimie Appliquée
à l'Analyse

DUPUIS (Mlle G.) .....
Chimie Préparation

ESCUDERO G. .....
Pharmacie Galénique

ESTIENNE J. (P.P.) .....
Physique

FLEURY (Mlle. S.) .....
Chimie

GOURSAT (Mlle. M.J.) (P.P.) .....
Botanique

BLANC R. .....
Chimie Analytique

HASTINGS J. .....
Chimie Organique

HAZEMANNOS O. .....
Physique

GENET J. .....
Chimie

HELD Yves (P.P.) .....
Chimie Minérale et Minérale

HUBERT (Mme. J.) .....
C.E.S. Bactériologie Pharma-
ceutique et Technique
Pathomédicale

JOLY (Mme. M.J.) .....
C.E.S. Immunologie Générale
et Appliquée

JUND (Mlle. Y.) .....
Physique

LAGORCE J. .....
C.E.S. Pharmacognosie Chi-
mique et Galénique

LEBOEUF M. (P.P.) .....
Zoologie

LEVEQUE (Mme. F.) .....
C.E.S. Biochimie

LALANDRES P. (P.P.) .....
Microbiologie

LILLE R. .....
C.E.S. de Hydrologie

LEMONNIER A. .....
Chimie Analytique

LEVILLAIN P. .....

CHEFS DE TRAVAUX PRATIQUES (Suite)

LIKOWSKAR J. (P.P.) .....
Physique

LOMBARDIA (Mlle M.) .....
Botanique

MACCARIO J. (P.P.) .....
Pathomédicale

MARTINEAU J. (P.P.) .....
C.E.S. Pharmacotechnie Chimi-
que et Galénique

MAUCLERE J. .....
Chimie Analytique

MARTIN-PRESLE H. .....
Chimie Organique

MICHEAU A. (P.P.) .....
Chimie Minérale

MOREL (Mlle. H.) .....
C.E.S. Pharmacodynamie et
essais biologiques des médi-
caments

MUSKOVITZ H. .....
Chimie Organique

NOTTELMANN (Mme. H.) (P.P.) .....
Zoologie

NOUVEN PHY LICH (P.P.) .....
C.E.S. Toxicologie et Etudes
Sanitaires

PARIS M. (F.F.)	C.E.S. Analyse Appliquée au Contrôle des Médicaments (Biologie)
PESTIS J.	Biologie Animale
PINGUET (Mle. A.) (F.F.)	C.E.S. Analyse Appliquée au contrôle des Médicaments (Section Physico-Chimie)
POULLAIN P.	C.E.S. Hématologie
PRAT (Mme. M.T.)	Mathématiques
RAYNAUD G.	Anatomie et Histologie
RIVET J.	Physique
ROLLEN (Mle. A.) +, ...	Botanique
ROUSSELET (Mle. R.) (F.F.)	Essais des Drogues Végétales
ROBERT (Mme. M.)	C.E.S. Immunologie Générale et Appliquée
SEILLER (Mme M.) (F.F.)	Pharmacie Galénique Industrielle
THUONG CONG TRIEU (F.F.)	Chimie Analytique
TROUPEL (Mme. S.) (F.F.)	Chimie

B I B L I O T H E Q U E

RUYSSEN (Mle. Y.) +, ...	Conservateur en Chef
LAVAUD (Mle. S.) †.....	Conservateur
DESGRIPPES (Mme. A.)	Conservateur
BOUVRESSE (Mle. A.M.)	Bibliothécaire

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

\+ Légion d'Honneur

O Officier

C Commandeur.

A MON PERE

A MA MERE

A MA FEMME

A MES ENFANTS

A MA FAMILLE

A MES AMIS.

A Monsieur le Professeur Y. RAOUL

Professeur de Physiologie à la Faculté
de Pharmacie de Paris.

qui a bien voulu nous faire l'honneur de
présider cette thèse.

Nous lui exprimons ici toute notre gratitude.

A Messieurs les Professeurs,

A. QUEVAUVILLER,

Professeur d'Hygiène et d'Education Sanitaire
à la Faculté de Pharmacie de Paris,

R. LE MOAN,

Professeur à la Faculté de Pharmacie de Paris,

qui ont accepté d'être nos juges,
nous exprimons ici tous nos remerciements.

A Messieurs,

R. BADRE,

Pharmacien Chimiste en Chef de 1re Classe de la Marine,

R. GUILLERM,

Médecin en Chef de 2e Classe de la Marine,

qui nous ont confié ce travail,
qui nous ont toujours soutenu et conseillé
dans un esprit large et amical,

nous sommes heureux de pouvoir exprimer publiquement tout notre respect et notre attachement.

Aux membres et au Personnel
du Laboratoire de la C.E.P.S.M.,

nos remerciements pour toute l'aide qu'ils
ont donné dans un esprit d'étroite coopération.

S O M M A I R E

Pages

INTRODUCTION 1

CONDITIONS EXPERIMENTALES :

A) Les chambres étanches :

Chambre d'expérimentation animale 4

Chambre d'observation humaine 5

B) Sélection des sujets 5

C) Conduite des expériences 6

D) Alimentation des sujets 6

TECHNIQUES DE PRELEVEMENT DES TISSUS, DU SANG ET DES URINES 6

TECHNIQUES DE MESURES :

A) Mesures sur les urines de 24 h..... 8

B) Mesures sur le sang veineux 9

Equilibrage du sang 10

C) Mesures sur le sang artériel 11

D) Mesure de la ventilation 11

E) Mesure de la PCO2 tissulaire 11

EXPERIMENTATION SUR LES ANIMAUX :

Expériences N°1 et N°2 sur les chiens 13

Expériences N°3 et N°4 sur les chiens 16

Expérience N°2 sur les lapins..... 18
Bilan ionique musculaire 19
" hépatique 21
Expérience N°1 sur les lapins 23
Expérience N°3 sur les lapins..... 25

OBSERVATIONS CHEZ L'HOMME :

Observation humaine N°3..... 28
Observations humaines N° 4, 5 et 5 bis 30
Observation humaine N°6..... 32
Hématocrite, Hémoglobine..... 33
pH et capacité en CO2 du plasma 33
Cations plasmatiques 34
Anions plasmatiques 35
Electrolytes globulaires 36
Glycémie, Ammoniémie..... 38
Mesures urinaires..... 38

ETUDE SYNTHETIQUE DE L'ENSEMBLE DES DIVERSES EXPERIENCES ANIMALES ET OBSERVATIONS HUMAINES :

1) Variations de la pCO2 alvéolaire en fonction de la pCO2 dans l'air inspiré..... 43
Sensibilité à l'hypercapnie en fonction de l'espèce animale..... 43
Adaptation ventilatoire..... 45
PO2 alvéolaire..... 45

2) Retentissement de l'hypercapnie au niveau du sang veineux. Acidose décompensée et rapport entre la concentration en CO2 et la vitesse de compensation de l'acidose..... 46

Compensation de l'acidose et variations de l'équilibre électrolytique, plasmatique et globulaire..... 47

Alcalose du retour à l'air libre..... 49
Variation du volume globulaire au retour à l'air libre..... 50

3) Retentissement de l'hypercapnie chronique sur le métabolisme et les grandes fonctions..... 51
Courbe de poids et catabolisme azoté..... 51
Glycémie et glycogénolyse..... 51
Glandes endocrines 53

Les trois phases de l'hypercapnie chronique 52

4) Le bilan ionique intra-cellulaire au niveau du muscle.
Equilibre avec le milieu extra-cellulaire..... 55
Echelles proportionnelles de temps..... 55
Mouvements d'eau..... 56
Electrolytes dans le muscle..... 57

5) Origine du sodium et du potassium 58
Origine à court terme ; les bases tissulaires 58
Origine à court et à long terme ; la réaction rénale 59

6) Métabolisme du chlore 61

CONCLUSIONS 62

BIBLIOGRAPHIE

oOo

Dans les premiers sous-marins une plongée de quelques heures représentait une telle performance que le problème de la régénération de l'atmosphère intérieure ne se posait pas de façon aigue, en raison même de la limitation du temps de plongée.

Les guerres de 1914-1918 et de 1939-1945 ont montré le rôle important du sous-marin et conduit à de grands progrès techniques, mais le sous-marin n'était toujours qu'un "submersible" contraint à faire surface au bout de quelques jours ce qui atténuait la dureté des conditions de vie en atmosphère artificielle.

L'avénement de l'énergie atomique, qui a permis la construction d'engins dont l'autonomie en plongée, pratiquement indéfinie, est d'un grand intérêt tactique, pose sur le plan humain des problèmes difficiles dont la plupart ne sont pas encore complètement résolus (1-5-6).

Aujourd'hui s'ouvre l'ère des voyages spatiaux et l'homme doit vivre en atmosphère artificielle des séjours de plus en plus prolongés, qu'il s'agisse du sous-marin atomique ou du véhicule spatial.

Ce confinement en atmosphère artificielle exige la solution de problèmes hygiéniques, ergonomiques, psychologiques et atmosphériques afin que l'homme conserve des performances psycho-motrices satisfaisantes.

Parmi les facteurs atmosphériques du confinement deux sont capitaux :

1) La production métabolique de gaz carbonique et son élimination de l'atmosphère,

2) La consommation de l'oxygène atmosphérique et son apport compensateur.

En ce qui concerne le premier, qui seul nous intéresse ici, on admet, sur un sous-marin classique où le travail physique est volontairement restreint, que la production moyenne est de 20 litres de CO_2, par homme et par heure, pour un cycle nycthéméral.

De ce fait, si on ne fixe pas le CO_2, on atteint une concentration de 2 à 3 °/o au bout d'une douzaine d'heures.

Les unités d'absorption du CO_2 actuellement utilisées, fixent complètement, quel que soit leur principe, le CO_2 de l'air qui les traverse, mais le maintien d'une concentration analogue à celle de l'atmosphère terrestre éxigerait une installation tellement puissante et encombrante, qu'elle est en pratique exclue.

En effet, si on fixe à 1,2 ou 3 °/o la concentration en CO2 tolérable, pour extraire un litre de CO2, le volume d'air qu'il faudra épurer sera de 100,50 ou 33 litres. C'est dire, que, dans le cas cité, la puissance de l'installation variera du simple au triple.
D'autre part l'efficacité de ces épurateurs, qu'ils soient physiques ou chimiques, diminue généralement lorsque la concentration en CO2 est faible.

Par contre, sur le plan physiologique, il est souhaitable d'abaisser au maximum la concentration en CO2, et un compromis, entre les possibilités techniques actuelles et les exigences physiologiques, devait être trouvé.
L'expérience du sous-marin conventionnel ne permettait pas d'extrapoler directement au sous-marin atomique, car les sous-marins classiques bien que pouvant rester en plongée plus d'un mois, ne peuvent demeurer en plongée électrique, en immersion profonde, plus de huit jours à petite vitesse, pour les plus modernes d'entre eux, et doivent alors remonter en plongée périscopique pour, grâce au schnorchel (double tube servant à l'aspiration de l'air et au refoulement des gaz d'échappement), mettre en route leurs moteurs diesels et recharger leurs batteries d'accumulateurs. Cette plongée "schnorchel" permêt alors le renouvellement de l'atmosphère intérieure. Il n'était donc pas certain que la concentration maximale en CO2, admise à bord des sous-marins classiques, soit admissible sur un navire atomique pour un temps beaucoup plus prolongé. Ajoutons que l'exercice physique, volontairement restreint à bord des "submersibles" est, au contraire, encouragé, et nécessaire en raison du long confinement, sur les "sous-marins" atomiques, et tout exercice, même peu violent, est très pénible en atmosphère hypercarbique.

Pour ces différentes raisons un programme expérimental a été mis en route, au laboratoire de la C.E.P.S.M., afin de déterminer la concentration maximale en CO2 admissible pour des séjours prolongés et compatible avec des performances psycho-motrices normales.
Le travail, ici présenté, concerne l'étude des variations humorales et tissulaires provoquées par l'hypercapnie chronique "exogéne".
Dans cet ensemble d'expériences préliminaires l'accent avait été mis,

particulièrement, sur l'étude des réactions subjectives et des tests psycho-moteurs et psychologiques : les mesures humorales ont été quelque peu sacrifiées, ce qui rend compte de l'imperfection de certaines techniques choisies plus pour leur simplicité et leur rapidité, que pour leur précision.

Nous avons été très gênés dans l'élaboration du programme de cette série d'expériences par la grande confusion qui règne dans la bibliographie consacrée à l'acidose respiratoire "exogène" : nous utilisons ici l'adjectif "exogène" pour opposer l'acidose respiratoire, obtenue chez un sujet sain, par inhalation de mélanges air + CO_2 ou O_2 + CO_2, à l'acidose de l'insuffisant respiratoire chronique.

Ceci nous a conduit à utiliser, dans les différentes expériences, des taux de CO_2 variant de 1 à 6 °/o, dans l'espoir de mettre plus particulièrement en évidence telle ou telle réaction, mais cette disparité des taux de CO_2 a rendu très difficile l'étude synthétique de l'ensemble des résultats.

Dans toutes les expériences la concentration en oxygène de l'atmosphère artificielle a toujours été maintenue au-dessus de 20 °/o de façon à éviter toute hypoxie.

Nous parlerons de "confinement" ; il faut ici entendre "la vie dans un espace hermétiquement clos, contenant un air qualitativement et quantitativement normal auquel ont été ajoutés de 1 à 6 °/o de CO_2 pur, avec apport compensateur d'oxygène si besoin était".

De même "retour à l'air libre" signifie "remplacement le plus rapide possible de l'atmosphère de CO_2 par de l'air pur".

ooo

CONDITIONS EXPERIMENTALES

A) LES CHAMBRES ETANCHES.

1) Chambre d'expérimentation animale.

Sur les parois intérieures de cette chambre, en duralumin, d'un volume de 8 m^3 environ (270-170-180 cm), étaient fixés des rayonnages démontables permettant d'installer une trentaine de cages à lapins ou quatre caisses à chien. Un espace libre était réservé pour les prélévements, une des parois était perçée d'une petite porte étanche doublée par un rideau de plastique et le toit en plexiglass assurait l'éclairage et permettait la surveillance constante des animaux en expérience. Les passages des fils électriques et des canalisations se faisaient au travers de presse-étoupes.
Le maintien de la concentration en CO_2 était assuré par une trompe à air fonctionnant exactement sur le même principe qu'une trompe à vide branchée sur un robinet d'eau : le CO_2 sous pression, provenant d'une bouteille, traversait, à grande vitesse, la partie étranglée de la trompe, entraînait l'air admis par une ouverture latérale, et se mélangeait à lui en donnant un mélange de composition constante pour une pression donnée de CO_2. Un manomètre, très sensible, placé dans le circuit d'arrivée du CO_2, entre le manodétendeur de la bouteille et la trompe, mesurait la pression de CO_2 et une abaque donnait, en fonction de cette pression, la concentration en CO_2 à la sortie de la trompe et le débit total air + CO_2.
Une bouteille de CO_2 durait une quarantaine d'heures et il était facile de la changer rapidement sans qu'aucune variation notable ne se produise dans la composition de l'atmosphère de la chambre, dont un ventilateur intérieur assurait le brassage.
Le débit air + CO_2, en moyenne de 8 m^3/heure, était suffisant pour rendre négligeables les effets de la production métabolique de CO_2 par les animaux et les expérimentateurs, pour éliminer les odeurs et maintenir une température et un degré hygrométrique constants.
La sortie de l'air était calculée largement pour éviter toute suppression dans la chambre.
Un carbonimètre Badré-Guillerm (analyseur continu mesurant par photocolorimétrie les variations de pH d'une solution colorée où barbotte constamment l'air à analyser)placé à l'extérieur de la chambre, mais prélevant

l'air intérieur, donnait un contrôle constant de la concentration en CO_2 qui, dans toutes les expériences, a été maintenue à 5 °/o près de la concentration choisie.
Le taux d'oxygène, mesuré plusieurs fois par jour à l'oxygenomêtre Beckman, a toujours été compris entre 20 et 21 °/o.

2) Chambre d'observation humaine (6).

D'une capacité de 60 m3 environ (6 x 4 x 2,5 m) la chambre comportait une installation de climatisation en circuit fermé et un système automatique de régulation du taux de CO_2, par ventilation ménagée, asservie à un analyseur de CO_2 à infra-rouge O.N.E.R.A. : un contact à la hausse ouvrant la ventilation, que fermait, au contraire, un contact à la baisse.
Un sas donnait accès à cette chambre où six hommes pouvaient vivre confortablement, compte tenu des nombreux appareils de mesure qui s'y trouvaient en permanence.
Toutes les distractions, compatibles avec l'expérimentation en cours, étaient mises à leur disposition ; télévision, cartes, livres et disques.
Des épreuves ergomêtriques, course sur tapis roulant en particulier, leur apportaient tout l'exercice physique souhaitable.

Ainsi, si des plongées expérimentales, de longue durée, avaient permis de dégrossir le problème, nous nous trouvions, avec cette chambre, placés dans des conditions expérimentales beaucoup plus rigoureuses : contrôle précis et stabilité, des taux de CO_2 et O_2, de la température, du degré hygromêtrique, élimination des odeurs, absence de toutes les pollutions atmosphériques inévitables à bord de sous-marins (6).
Tous les effets secondaires pouvant masquer ou majorer l'action chronique du CO_2 étaient réduits le plus possible.

B) SELECTION DES SUJETS

1) Les hommes étaient sélectionnés parmi les nombreux volontaires, en fonction de la qualité de leurs tests d'aptitude à la navigation sous-marine et de leur stabilité psychique.
2) Les lapins mâles, de même souche, étaient fournis par un élevage voisin.
3) Seuls les chiens ne présentaient pas un caractère homogène, en raison de la difficulté qu'il y avait à s'en procurer.

C) CONDUITE DES EXPERIENCES

Toutes les expériences étaient divisées en trois parties :

1) Une première période d'observation et de stabilisation des constantes, sujets dans la chambre, porte fermée et ventilation en marche, mais sans CO2, pour leur permettre de s'acclimater.
Dans le cas des hommes et des chiens, cette période servait à l'établissement de leurs constantes chimiques et physiologiques qui avaient le temps de se stabiliser.
Les lapins qui devaient être sacrifiés au cours du confinement étaient contrôlés par un lot d'animaux témoins, gardés à l'extérieur de la chambre dans les mêmes conditions de calme, d'éclairage et de température.

2) La mise en CO2 était faite, à l'insu des sujets, par injection de CO2 pur dans la chambre, jusqu'à obtention de la concentration désirée ; après quoi on mettait en route les systèmes de régulation.

3) Le retour à l'air libre se faisait par arrêt de l'injection de CO2 et augmentation de la ventilation qui éliminait, en quelques minutes, tout le CO2 de la chambre.

D) ALIMENTATION DES SUJETS.

Carottes et son pour les lapins et viande crue pour les chiens.
Les hommes recevaient des vivres déshydratés ou congelés type standard pour sous-marins.
La ration quotidienne a été maintenue la plus constante possible
Nous n'avons pas mesuré les apports alimentaires ou hydriques.

TECHNIQUES DE PRELEVEMENT DES TISSUS, DU SANG ET DES URINES.

Les LAPINS étaient sacrifiés par rupture du bulbe.
Un certain nombre de dosages faits sur le sang recueilli par ponction cardiaque n'ont pas été retenus : du fait de la petite taille du coeur de lapin, et de la rapidité avec laquelle la ponction devait être faite

avant le sacrifice, on ne savait jamais très bien si on ponctionnait les cavités droites ou gauches.

On prélevait alors le foie et un muscle extenseur de la patte postérieure. Le muscle était disséqué finement pour éliminer le plus possible la graisse et le tissu conjonctif.

Un fragment de foie était disséqué, haché finement et le sang épongé avec du papier filtre sans cendres.

On pesait, exactement, environ 1 g de chaque tissu et on minéralisait en milieu humide, avec de l'acide nitrique pur pour les mesures de sodium, potassium, magnésium et calcium, et NO3H + MnO4K + NO3Ag N/50 pour les mesures de chlore : comme pour le sang, selon la technique de Laudat, en ayant simplement adapté la quantité de permanganate en fonction de la quantité de matière organique à minéraliser.

La minéralisation était poussée jusqu'à obtention d'une liqueur limpide et incolore.

Ces différentes opérations étaient effectuées dès l'excision des tissus pour éviter toute déshydratation.

Les dosages se faisaient sur une dilution convenable des liqueurs de minéralisation.

CHEZ LE CHIEN les ponctions veineuses étaient faites à la saphéne. On prélevait 20 ml de sang une fois tous les deux jours.

Le sang artériel était prélevé à l'artère fémorale et recueilli sous mercure avec toutes les précautions d'usage.

CHEZ L'HOMME les ponctions veineuses étaient faites au pli du coude, sans garrot.

Dans tous les cas le sang était recueilli sur héparine afin d'éviter au maximum les échanges érythro-plasmatiques. Les seringues étaient rincées avec une solution concentrée d'héparine pure, sans sodium, et très soigneusement égouttées : leur étanchéité était vérifiée et renforcée par un graissage du piston avec une graisse siliconée. Le sang destiné aux mesures de glycémie était bien entendu recueilli sur fluorure de sodium.

RECOLTE DES URINES.

Les caisses à chien, en tôle galvanisée, avaient un fond en pente qui portait, au point le plus bas, un écoulement protégé par un filtre. Une claire-voie, recouverte d'un fin grillage, reposait sur le fond et retenait les déjections et les débris de nourriture. Un abreuvoir, très profond, était fixé à la paroi.
Les caisses étaient lavées, tous les matins, à grande eau, rincées à l'eau distillée et séchées.
L'urine s'écoulait dans les bocaux contenant 0,2 ml d'une solution concentrée d'acide mercurothiolique.
Pour les mesures de pH et les dosages de l'ion ammonium on utilisait les urines du matin, recueillies, après lavage des caisses, dès leur émission. Ces précautions se sont en fait avérées illusoires et la plupart des résultats ont été inexploitables.

Chaque homme avait son bocal d'urine, contenant la quantité habituelle d'acide mercurothiolique et les mesures de pH et les dosages d'ion ammonium étaient faits sur les urines fraiches du matin.
Tous les prélèvements et mesures physiologiques étaient faits le matin à jeûn et les animaux recevaient leur nourriture, une fois par jour après les prélèvements.

TECHNIQUES DES MESURES EFFECTUEES DANS LES DIVERSES EXPERIENCES

A) SUR LES URINES DE 24 HEURES (Hommes et chiens).

1) Volume de la diurèse.
2) Mesure du pH au potentiomètre MECI.
3) Dosage du sodium et du potassium au photomètre de flamme LANGE
4) Dosage du chlore, méthode de Charpentier-Volhardt.
5) Dosage de l'ammoniaque par la formol-titration, méthode de Ronchèse. Expression des résultats en NH_4.

6) Dosage du phosphore minéral par la liqueur d'urane en présence de teinture de cochenille. Expression des résultats en P205.

7) Acidité de titration.

B) SUR LE SANG VEINEUX (Hommes, chiens et lapins).

1) Numération des globules rouges. Chaque sujet avait sa pipette de Potain et son Hématimètre de MALASSEZ personnels.

2) Hématocrite. Centrifugation 20 minutes à 4000 tours/minute en tube semi-capillaire avec mesure exacte de la hauteur totale et de la hauteur de la colonne globulaire : le rapport des deux dimensions donnant l'hématocrite.

3) Taux d'hémoglobine mesurée au spectrohémomètre HEILIGE.

N.B. Ces trois mesures étaient faites en double et une bonne concordance exigée.

4) Sodium et potassium du plasma, du sang total et des globules au photomètre de flamme.

Chez le chien les mesures de sodium et de potassium globulaires n'ont pas été retenues, du fait des concentrations très voisines par rapport au plasma et de la moins bonne précision des pipettes à globules.

5) Chlore plasmatique après équilibrage du sang. Chlore du sang total et calcul du rapport érythro-plasmatique. Techniques de Laudat.

6) Dans l'observation humaine N°4 seulement :

Calcémie : précipitation du calcium à l'état d'oxalate, dissolution du précipité par SO4H2 et manganimétrie.

Magnésémie : détermination au moyen du jaune titane en présence d'alcool polyvinylique (Masson, Bétourné, Boizeau).

Ammoniémie : microdiffusion en cellule de Conway et réaction de Nessler.

Glycémie : Baudoin-Lewin.

7) Equilibrage du sang.

Nous avons tout d'abord essayé différents tonomètres devant permettre de faire des mesures en circuit extra-corporel ; ils n'ont pas donné entière satisfaction et, de ce fait, les résultats des mesures de capacité en CO2 et de chlore plasmatique de plusieurs expériences ont été inexploitables.

Dans la dernière étude chez l'homme nous avons utilisé le procédé suivant qui a donné d'excellents résultats.

Le sang veineux introduit directement, à l'aide d'un embout de caoutchouc, de la seringue de prélèvement dans une grande seringue, on introduisait, à la suite du sang et en évitant toute rentrée d'air, un mélange gazeux, saturé en eau, reproduisant la composition d'un air alvéolaire normal : mélange stocké en bouteille et servant pour toute la durée d'une expérience.

L'embout de caoutchouc était clampé et la seringue placée dans un bain-marie réglé exactement à 37° C : un entrainement par courroie la faisait tourner sur elle-même, selon son grand axe, à une centaine de tours/minute pendant 10 minutes.

L'atmosphère gazeuse était renouvelée à trois reprises et l'équilibrage répété trois fois.

8) Mesure de la capacité en CO2 du sang total.

On adaptait une pipette d'Oswald, à robinet, sur l'embout de la seringue d'équilibrage et on transvasait le sang directement dans la pipette. La mesure était faite au Van Slyke manométrique (4).

9) Mesure de la capacité en CO2 du plasma "vrai". (3).

Une partie du sang équilibré était transvasé, par l'intermédiaire de l'embout de caoutchouc, dans une petite seringue en plastique, à piston bloquable, tenant dans un pot à centrifuger. On centrifugeait lentement (1000 t/minute environ) une minute, de façon à ce que le sang ne subisse pas de variations de température trop importantes, et, toujours selon le même principe, on transvasait le plasma dans une pipette d'Oswald et la mesure était faite au Van Slyke.

Ces différents tours de main permettaient de faire des dosages de capacité en CO2 sans, qu'à aucun moment, le sang ne risque d'être au contact de l'air.

C) MESURES SUR LE SANG ARTERIEL (chiens).

1) CO_2 artériel actuel. Mesuré au Van Slyke.

2) pH mesuré au potentiomètre MECI, à 37° C, avec contrôle rigoureux de la température du bain-marie et de sa stabilité.

Des mesures de pH ont été faites dans certaines observations humaines, tantôt sur le sang veineux au pli du coude, tantôt sur le plasma du sang veineux artérialisé par immersion du bras du sujet dans l'eau chaude.

La réussite de ces diverses mesures a été assez inégale, les mesures sur le sang total étant, en particulier, rendues délicates par l'adsorption des globules à la surface de l'électrode (93), et quelques résultats ont été abérrants.

Lorsque cela a été possible le pH a été calculé à partir de la pCO_2 alvéolaire et du CO_2 artériel actuel.

D) MESURE DE LA VENTILATION (chiens).

Un masque tronconique portant une soupape inspiratoire et une soupape expiratoire était adapté étroitement au museau de l'animal et la ventilation mesurée par un spiromètre placé à l'expiration. Après un certain temps d'entrainement les animaux restaient très calmes.

E) MESURE DE LA pCO_2 TISSULAIRE (chiens).

Elle se faisait par prélèvement, au bout d'un temps standard, du mélange gazeux d'un pneumopéritoine à l'air ou à l'azote, et mesure de la concentration en CO_2 à l'analyseur à infra-rouge ONERA (7 et 8).

Nous allons maintenant étudier les résultats des différentes expériences en deux groupes : expérimentation sur l'animal (chiens et lapins) et ensuite observations chez l'homme.

EXPERIMENTATION SUR L'ANIMAL

EXPERIENCE CHIENS N° 1

Deux chiens.
Durée totale de l'expérience = 37 jours.
CO2 4 °/o de J9 à J24 inclus, soit 16 jours.
Mesures effectuées :

1) Sur les urines : volume des 24 heures.
acidité de titration.

2) Sur le sang artériel : pH
CO2 artériel actuel.
Calcul de la pCO2 alvéolaire à partir du pH et du CO2 artériel actuel.

3) pCO2 tissulaire.

4) Courbe de poids.
Pouls
Rythme respiratoire.
Volume ventilatoire.

EXPERIENCE CHIENS N° 2

Deux chiens.
Durée totale de l'expérience = 56 jours
CO2 4,5 °/o de J 15 à J 41 inclus, soit 27 jours.

Les mesures de l'expérience N°1 ont été refaites et les résultats obtenus sont exactement superposables aux précédents. Pour cette raison nous ne fournirons pas de courbes pour l'expérience N° 2.

En dépit de quelques mesures de pH abérrantes, ila été possible, en prenant les chiffres moyens, de calculer, à partir du pH et du CO2 artériel actuel, la pCO2 alvéolaire dont les valeurs normales sont satisfaisantes.

D'une manière générale le pH, du sang artériel non équilibré, montre le jour de la mise sous CO2 une légère chute de 7,38 à 7,35 qui se

comble en un ou deux jours. Le jour du retour à l'air libre le pH atteint 7,40 et revient à la normale le lendemain.

A la mise sous CO2 le débit ventilatoire (voir courbes N°1 page suivante) est à peu près quintuplé : il se stabilise ensuite à une valeur double de la normale et à l'arrêt du CO2 tout rentre dans l'ordre.

Le rythme respiratoire présente également un clocher de départ, puis un retour progressif à la normale : l'arrêt du CO2 ne provoque aucune variation.

La pCO2 alvéolaire augmente sous CO2 d'environ 10 mm de mercure. 4 °/o de CO2, avec une tension de vapeur d'eau alvéolaire normale, donnent une pression partielle de 28 mm de mercure. On peut dire, à priori, que l'hyperventilation a permis, dans le cas présent, de réduire des deux tiers l'apport exogène de CO2 ; à la condition qu'il n'y ait pas eu de variation notable dans la production métabolique de CO2. Au retour à l'air libre la pCO2 montre une chute transitoire, pendant quelques heures, en dessous des valeurs de départ.

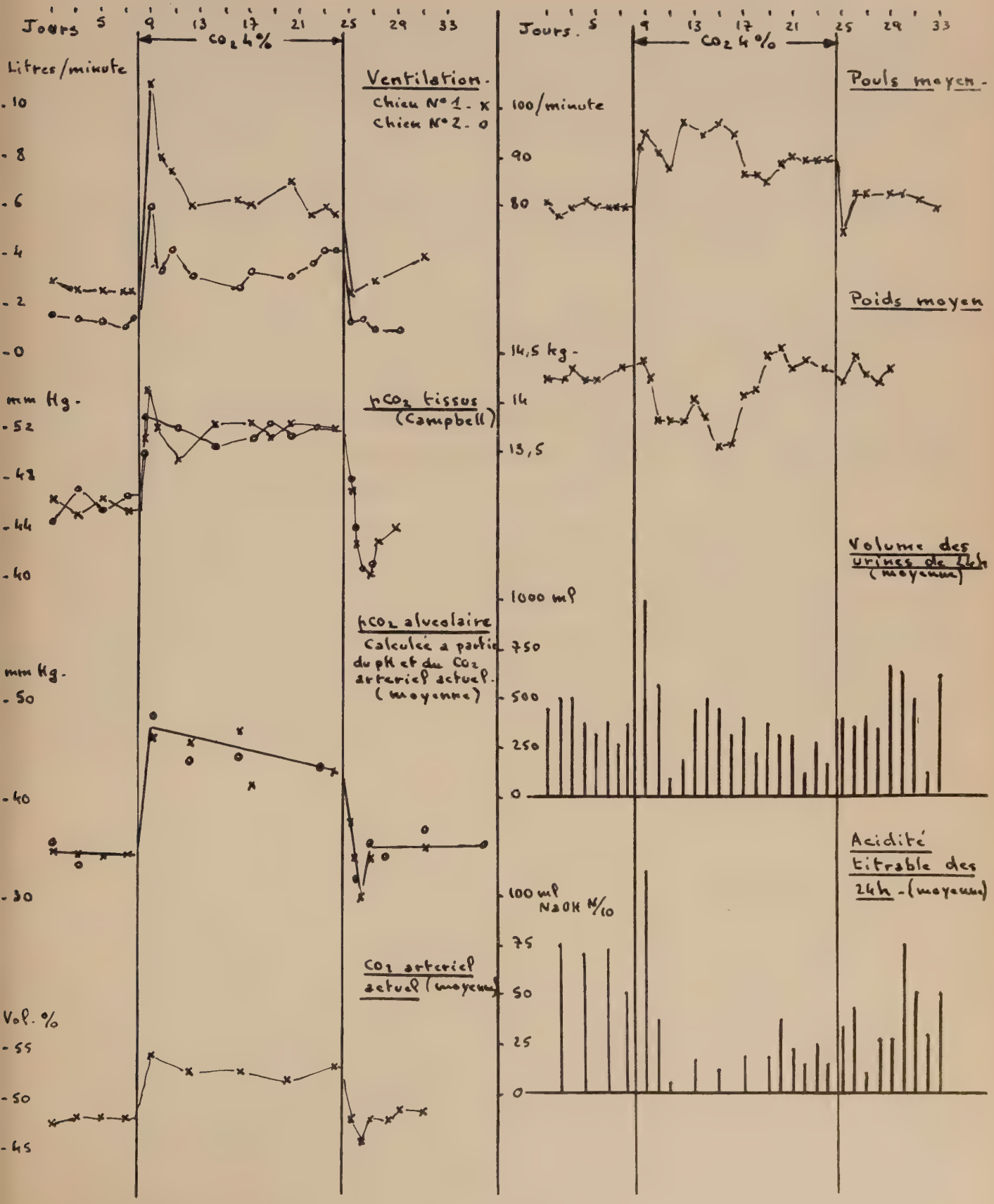
Si nous étudions ensemble les courbes du CO2 artériel actuel et de la pCO2 tissulaire, nous voyons qu'elles évoluent parallèlement à la pCO2 alvéolaire, aussi bien pendant le confinement qu'au retour à l'air libre. Leur augmentation sous CO2 est du même ordre, environ 13 à 14 °/o.

Il semble que l'augmentation, sous CO2, de la pCO2 alvéolaire soit un peu forte, 30 °/o en moyenne, comparativement aux variations du CO2 artériel actuel et de la pCO2 tissulaire : ceci provient vraisemblablement d'une erreur systématique sur les mesures de pH.

Les courbes de pouls et de poids varient en sens inverse. A la mise sous CO2 le pouls s'accélère et reste à un palier élevé pendant la première semaine, alors qu'on enregistre à ce moment-là une chute de poids : puis, pendant la fin du confinement, le pouls se stabilise à un palier, intermédiaire entre la normale et les valeurs du début du confinement, alors que les animaux récupérent leur poids de départ. Le retour à l'air libre provoque une bradycardie transitoire avant le retour à un rythme cardiaque normal.

COURBES Nº1

Pour les mesures sur les urines les traits verticaux représentent chacun un jour.



Le jour de la mise sous CO2 la diurèse double de volume et l'acidité de titration augmente de près de 50 °/o. (voir courbes page précédente). Le troisième jour sous CO2 la diurèse est très réduite et l'acidité titrable très faible, puis la diurèse augmente un peu, l'acidité de titration beaucoup moins, et, pendant la fin du confinement, la première se stabilise à une valeur moyenne 20 °/o plus faible que la normale et la seconde à une valeur 65 °/o plus faible.

Au retour à l'air libre, l'acidité met plusieurs jours à se normaliser tandis que la diurèse augmente transitoirement à J29 et J30.

Ces deux expériences, sur les chiens, montrent donc qu'avec un taux de CO2 de l'ordre de 4 °/o, malgré l'hyperventilation, la pCO2 des divers secteurs de l'organisme augmente sensiblement. Il existe une adaptation ventilatoire car l'hyperventilation, très forte, des premiers jours, avec polypnée, est suivie d'une hyperventilation eupneique qui semble correspondre à une augmentation du volume de l'air courant.

Au retour à l'air libre, un phénomène d'hystérésis dans l'excitation des centres respiratoires (9) provoquerait l'élimination excessive de CO2, visible sur les courbes de pCO2 alvéolaire, pCO2 tissulaire et CO2 artériel actuel, qui contribue à la réaction alcalosique du pH sanguin. Cette hyperventilation rémanente doit être très brève car elle n'apparait pas sur les courbes de ventilation dont la mesure a été faite après les déterminations artérielles et tissulaires.

EXPERIENCES CHIENS N°3 et N°4

N°3. Quatre chiens
Durée totale 17 jours.
CO2 4,5 % de J6 à J12, soit 7 jours.

N°4. Quatre chiens.
Durée totale 19 jours.
CO2 6% de J8 à J14, soit 7 jours.

Les résultats de ces deux expériences, destinées à étudier les variations ioniques sanguines et urinaires, sont très fragmentaires.

Les animaux ont été très agités et la plupart des ponctions veineuses ont du être faites en dehors du caisson étanche où les moyens de contention étaient insuffisants. Il est possible que ces sorties aient perturbé certaines mesures.

D'autre part les concentrations, très voisines, des potassium et sodium globulaires et plasmatiques, nous ont conduit à rejeter quelques mesures globulaires en raison de la moins bonne précision des pipettes à globules.

Cependant un certain nombre de résultats méritent d'être notés.

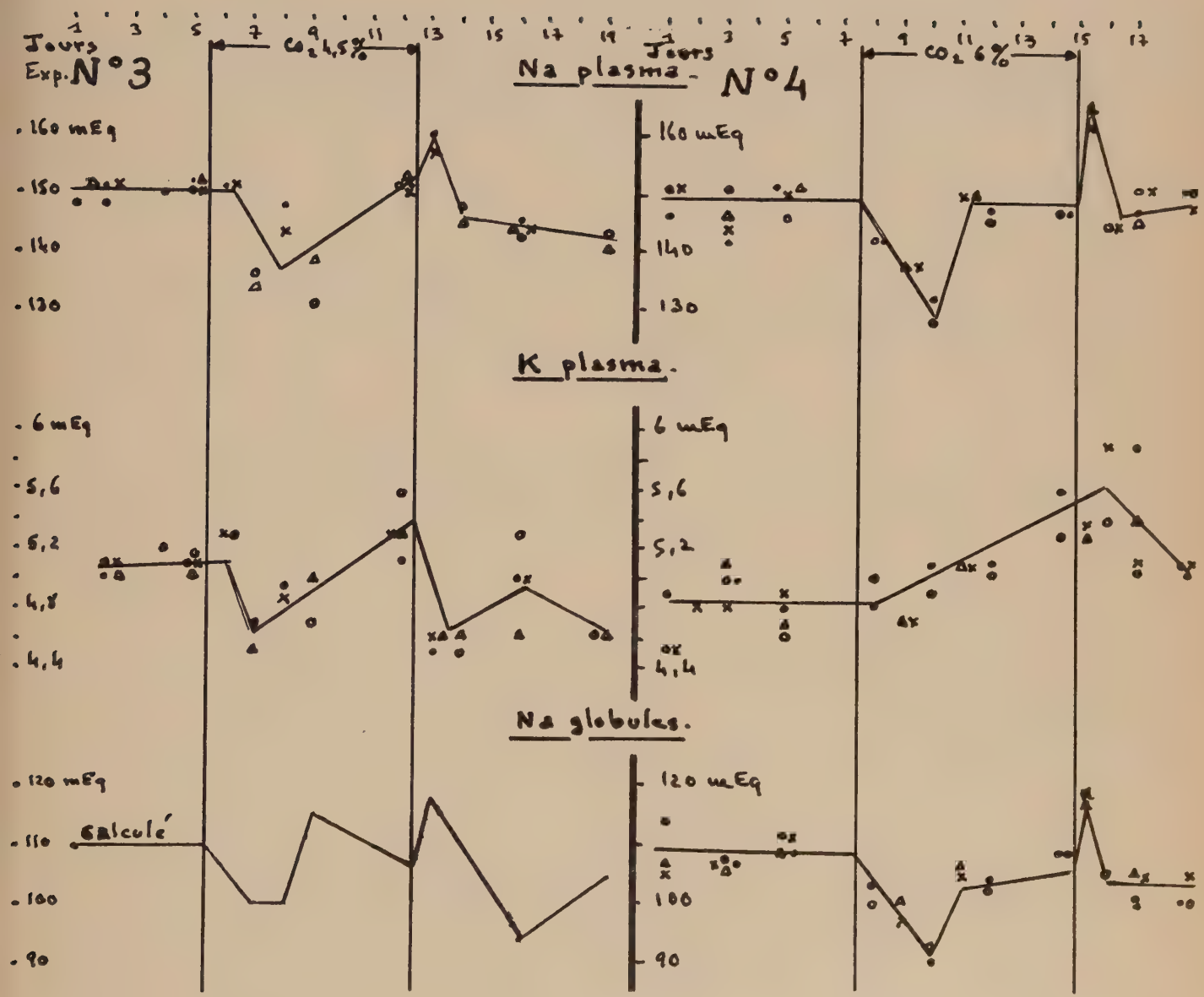
On note, dans les deux expériences, un déficit sodique, plasmatique et globulaire, en début de confinement ; le jour du retour à l'air libre sodium plasmatique et sodium globulaire s'élèvent transitoirement au dessus de la normale. (voir courbes pages suivantes).

Dans les deux expériences on observe une polyurie relative, avec augmentation de l'excrétion ionique, en début de confinement.

Il est, par contre, difficile de comprendre la polyurie sodique, observée dans l'expérience N°3 en fin de confinement, qui contraste avec la phase d'oligurie relative notée au même moment dans l'expérience N°4.

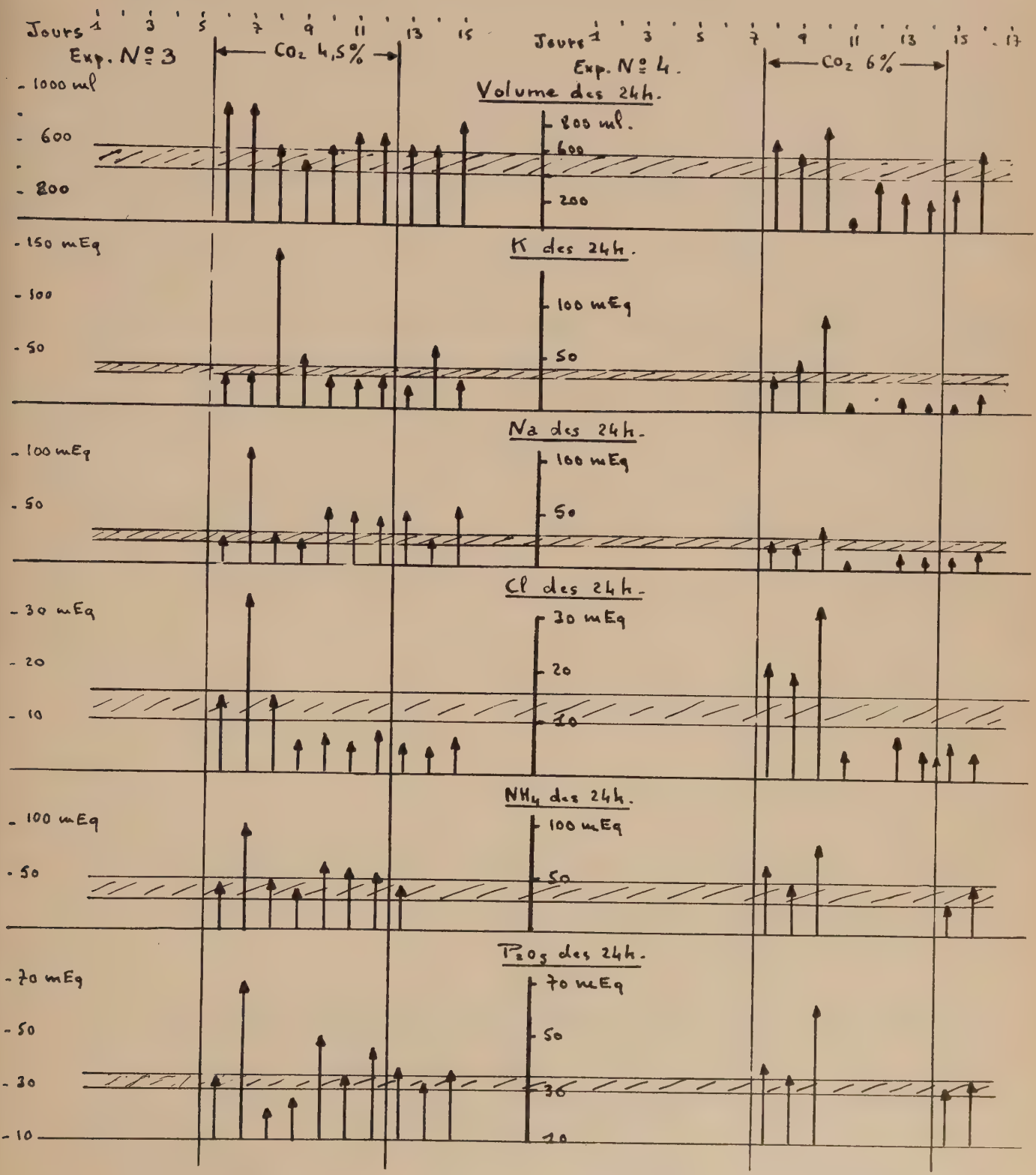
On ne peut relier ceci à la différence des concentrations de CO_2 employées, d'autant que les résultats de l'expérience N°4, à 6 % de CO_2, sont les plus proches des résultats obtenus dans les expériences N°1 et N°2, à 4 et 4,5 % de CO_2.

COURBES Nº2


Jours
Exp. N°3
CO_2 4,5 %
Na plasma
N°4
Jours
CO_2 6 %
160 mEq
150
140
130
160 mEq
140
130
K plasma.
6 mEq
5,6
5,2
4,8
4,4
6 mEq
5,6
5,2
4,4
Na globules.
120 mEq
110
100
90
Calculé
120 mEq
100
90

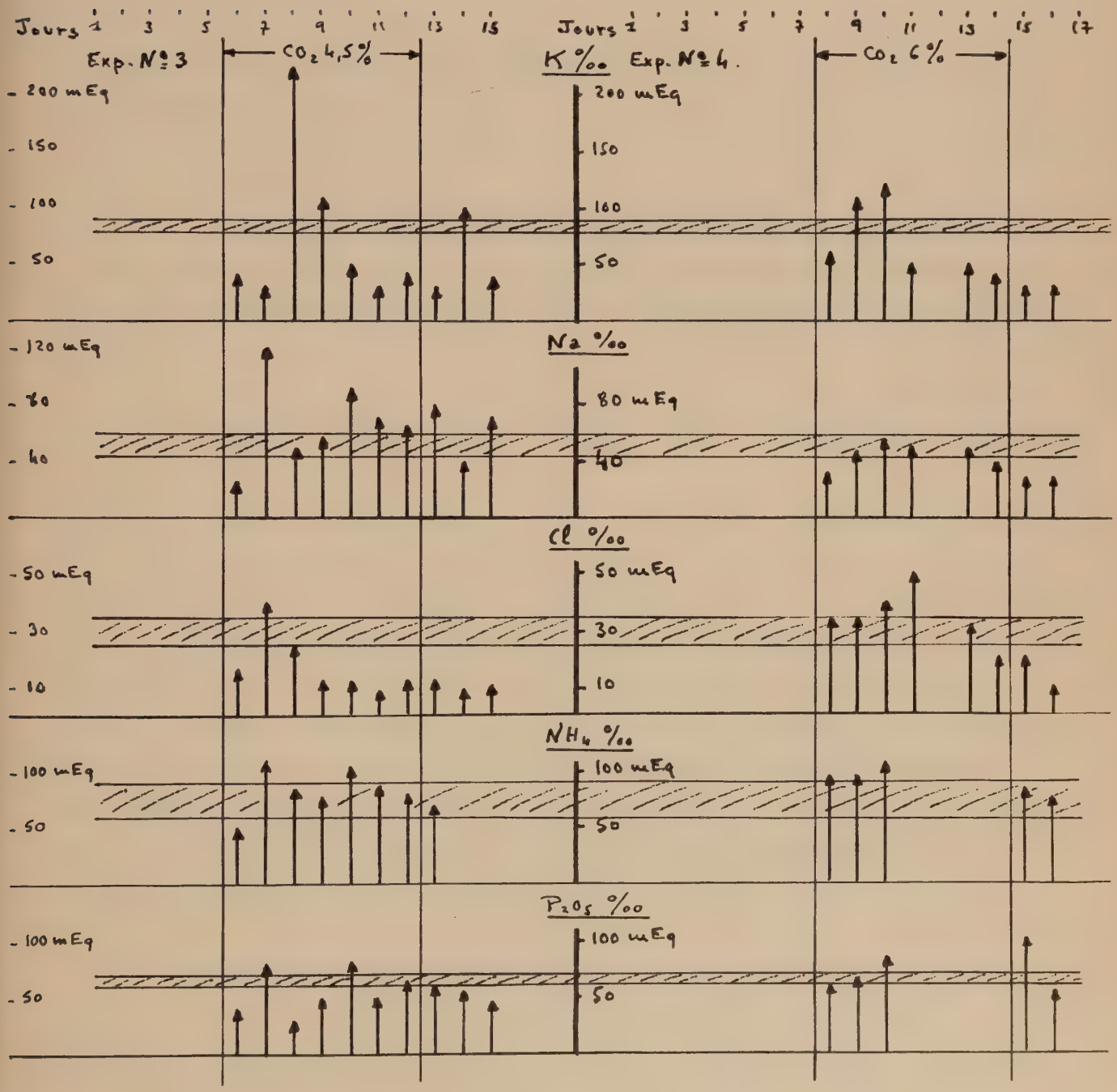
COURBES N°3

La zône hachurée donne les limites de variation des valeurs de départ. Chaque flêche verticale correspond à un jour et donne le niveau atteint dans l'excrétion quotidienne de chaque ion.



COURBES N°4

La zône hachurée donne les limites de variation des valeurs de départ. Chaque flêche verticale correspond à un jour et donne la concentration quotidienne de chaque ion.



EXPERIENCE LAPINS N° 2

Nous présentons en premier la deuxième expérience faite sur les lapins car elle est beaucoup plus complète que la première et c'est à partir d'elle que nous avons pu établir un certain nombre de constantes.

23 lapins en expérience.
Durée totale = 14 jours.
CO_2 3 % de J1 à J11, soit 11 jours.
Mesures de sodium,
potassium,
chlore,
dans le muscle et dans le foie.

Les valeurs témoins ont été données par une quinzaine d'animaux non confinés, sacrifiés au cours des trois expériences faites sur les lapins.

L'interprétation des résultats des mesures tissulaires ne peut être qu'approximative en raison de la difficulté que l'on rencontre pour apprécier les mouvements d'eau entre les milieux intra et extra-cellulaires ; d'autant que les ions intra ou extra-cellulaires peuvent se déplacer à contre courant du flux aqueux. Toutes les méthodes d'étude par injection d'une substance à diffusion limitée à un secteur hydrique de l'organisme présentaient trop de difficultés dans cette série d'expériences préliminaires ou le programme expérimental était très chargé, aussi avons nous cherché à simplifier le plus possible les techniques.

1) VARIATIONS DU BILAN IONIQUE MUSCULAIRE.

Pour apprécier le plus simplement possible les variations de volume des liquides interstitiels nous avons mesuré "l'espace chlore". Le chlore étant un élément qui, normalement, n'est pas présent, tout au moins en quantité notable, dans la cellule, "l'espace chlore" peut donner une approximation satisfaisante du volume interstitiel (15-16).

On l'obtient en faisant le rapport du chlore total, dosé sur un poids connu de tissu frais, au chlore contenu dans un ultra-filtrat plasmatique. Nous avons ainsi :

$$(H2O)e = \frac{(Clm - 1)\ 100}{(Cle)}$$

(H2O)e = volume du liquide interstitiel exprimé en volumes pour cent.
Clm = chlore total dosé sur un poids connu de tissu frais.

On lui soustrait 1 mEq qui, pour certains auteurs (17-18-19), représente une quantité de chlore ne réagissant pas normalement.

$$Cle = \text{chlore extra-cellulaire} = \frac{Clp}{0,96}$$

Clp = chlore plasmatique.
0,96 = facteur de Donnan. La valeur de 0,96 est donnée par Hastings et Eichelberger (20).

N'ayant pas dosé le chlore plasmatique nous prendrons arbitrairement comme valeurs pour Cle, 100 mEq sous CO2 et 108 mEq au retour à l'air libre, qui correspondent respectivement à 96 et 104 mEq de chlore plasmatique : ceci afin de tenir compte de variations éventuelles dues à l'effet Hamberger. Il faut pour cela supposer que le pouvoir tampon, du plasma et des globules, ne change pas et que l'équilibre de Donnan n'est pas modifié. En fait les valeurs de Cle, dans la mesure où il n'y a pas de grosses variations et nous verrons qu'il semble en être ainsi, ne retentissent que très peu sur (H2O)e tel que nous le calculons ici : seul CLm est important (voir tableau N°1 et courbes N°5 pages suivantes).

Nous obtenons comme valeurs normales du volume interstitiel du muscle des chiffres allant de 12,1 à 14,4 volumes %. Les mesures de Conway et Fitzgerald (21) sur l'espace chlore du muscle chez le lapin donnent une valeur moyenne de 15 volumes%. Les chiffres plus bas que nous obtenons

Tableau Nº1. Variations ioniques dans le muscle.

J	Nº	Clm	Cle	(H20)e	Km	Ki	Nam	Nam / (H20)e
I	L4	I7	I00	I6	I04	I23	2I,5	I,34
I	L6	2I	"	20	I02	I27	22	I,I0
3	L7	I6,2	"	I5,2	II0	I29	I9,2	I,26
3	L8	I5,5	"	I4,5	9I	I06	-	-
5	L9	I8	"	I7	I20	I44	3I,5	I,85
5	LI0	I0	"	9	I30	I42	22	2,44
5	-							
7	LI2	I8,8	"	I7,8	II8	I43	32,5	I,82
7	LI3	I7,2	"	I6,2	I28	I52	23,5	I,45
9	LI4	I6,4	"	I5,4	I30	I53	27,5	I,78
9LI5	LI5	23	"	22	I45	I85	27,6	I,25
I2	LI6	I5	"	I4	I25	I45	-	-
I2	LI7	I5	"	I4	I29	I50	26,I	I,86
I2	LI9	I7,6	I08	I5,3	II5	I35	22,5	I,46
I2	L20	II,8	"	I0	II2	I24	2I	2,I0
I2	L2I	I5	"	I3	II4	I3I	20	I,53
I4	L23	I4,5	"	I2,5	I23	I40	I6,2	I,30
	T4	I4,4	I04	I2,8	I26	I44	20,5	I,60
	T5	I4,6	"	I2,6	I26	I43	I9,2	I,52
	T7	I3,6	"	I2,I	I20	I36	I7,6	I,45
	T8	I5,4	"	I3,8	I2I	I40	I9,5	I,4I
	TI0	I3,6	"	I2,I	I26	I43	-	-
	TI2	I6	"	I4,4	II2	I30	-	-

J/jour de sacrifice de l'animal.

L/animaux en experience. T/temoins.

Clm/chlore total du muscle.

Cle/chlore extra-cellulaire.

(H20)e/volume extra-cellulaire du muscle.

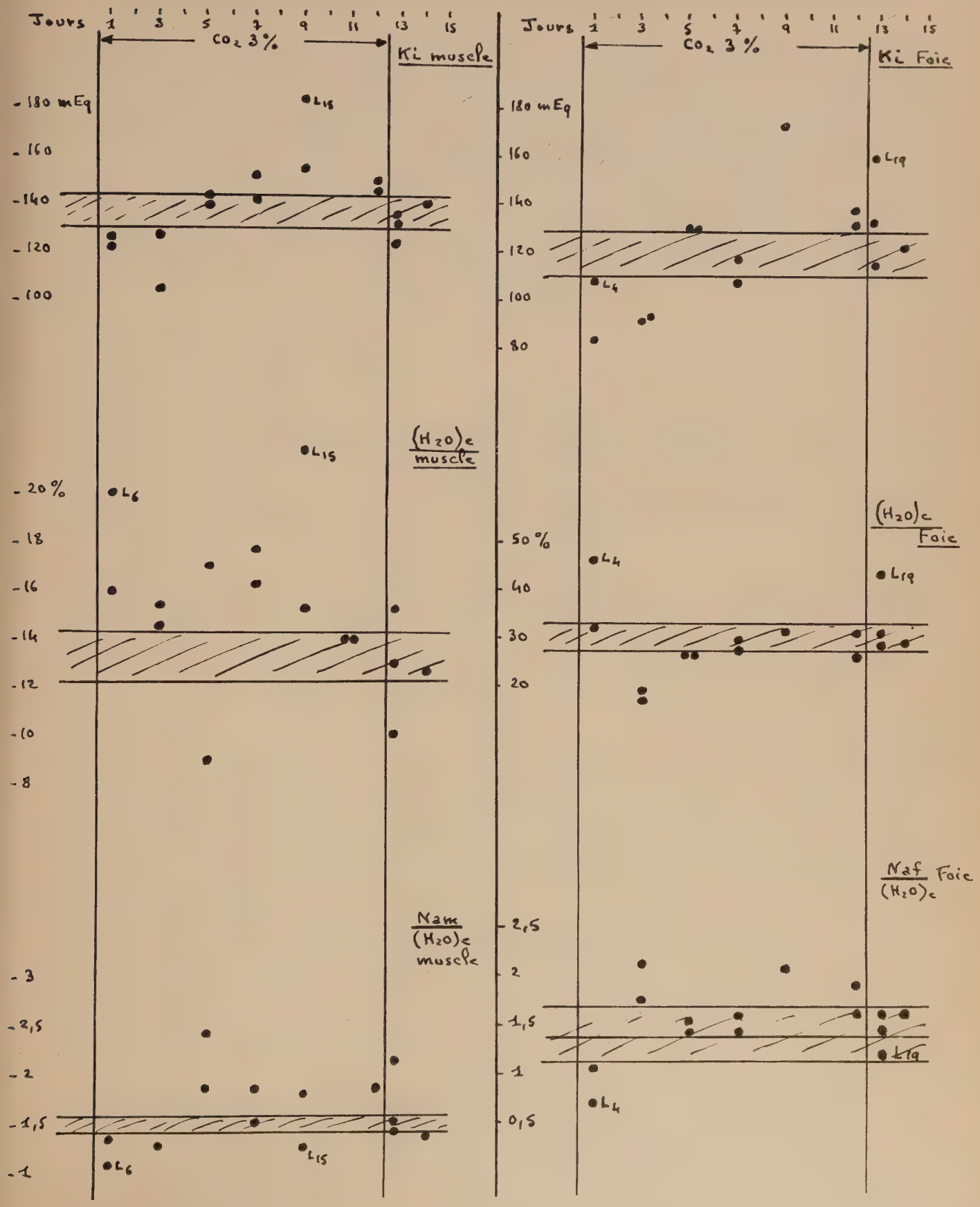
Km/potassium total du muscle.

Ki/potassium intra-cellulaire.

Nam/sodium total du muscle.

Courbes N°5

Chaque point représente la valeur obtenue pour un animal d'expérience.
La zône hachurée correspond à la zône de variation des valeurs témoins



sont certainement dus à une préparation insuffisante du tissu, qui, en particulier, n'a pas été délipidé.

Sous CO_2 tous les animaux, sauf trois, présentent une augmentation du volume interstitiel allant de 0,3 à 7,6 % du muscle total. Le dernier jour sous CO_2 le volume interstitiel est normal et le retour à l'air libre ne provoque aucune modification. Draper et Whitehead (22) ont constaté sous CO_2 des variations à peu près similaires de l'espace thiocyanate.

A partir du volume interstitiel et de Km, potassium dosé sur un poids connu de tissu frais, nous pouvons calculer Ki potassium intra-cellulaire. (voir tableau et courbes pages précédentes).

$$Ki = \frac{Km \cdot 100}{100 - (H_2O)_e}$$

Nous avons négligé l'erreur introduite par la quantité de potassium présent dans le liquide interstitiel qui est de l'ordre de 1 %. Dans le cas du muscle la correction pour le sang (présence des globules rouges dans les artérioles musculaires) n'est pas indispensable (15).

Nous voyons que Ki montre, en début de confinement, des valeurs inférieures à la normale ; puis il s'élève progressivement au dessus de la normale à laquelle il revient lors du retour à l'air libre.

Nous avons étudié les variations du rapport $\frac{Nam}{(H_2O)_e}$ (Nam étant le sodium total du muscle dosé sur le tissu frais) afin d'apprécier une éventuelle rentrée de sodium dans la cellule. Les valeurs normales du rapport se situent aux environs de 1,5 ce qui représente, à peu près, le rapport des concentrations du sodium au chlore dans le liquide interstitiel (rapport=1,3) augmenté de la petite quantité de sodium normalement présente dans la cellule musculaire.

Les derniers jours sous CO_2 le rapport devient sensiblement supérieur à la normale.

2) VARIATIONS DU BILAN IONIQUE AU NIVEAU DE LA CELLULE HEPATIQUE.

Les mesures sont ici compliquées par l'importance d'un certain nombre de facteurs de correction (15).

Le facteur correctif pour le sang tout d'abord : nous avons essayé de le diminuer le plus possible en hachant finement le tissu et en épongeant soigneusement le sang. D'autre part la présence, des artérioles, veinules, canalicules biliaires et du tissu mésenchymateux, est très génante en raison de la difficulté de leur dissection.

Enfin le rôle du foie dans la charge glycémique oblige à doser le glycogène, les entrées et les sorties de potassium cellulaire étant influencées par la glycogénèse ou la glycogénolyse (25).

Nous avons fait des dosages de glycogène par la méthode de Somogyi mais les valeurs témoins obtenues variaient dans de trop larges limites pour pouvoir interpréter valablement les résultats.

Si nous apprécions les variations de (H20)e, Ki et Nai en utilisant le même mode de calcul que pour le muscle, nous voyons (Tableau N°2 page suivante et courbes N°5 page précédente) que le premier jour sous CO2 le volume interstitiel est majoré de 15 volumes % chez un des animaux, alors qu'il ne varie pas chez l'autre. Le troisième jour l'espace interstitiel est diminué de 10 volumes %, puis il revient ensuite à la normale. Au retour à l'air libre un des animaux montre une augmentation de l'eau interstitielle.

Ki diminue les trois premiers jours sous CO2 et même chez L4 il y a une perte de potassium intra-cellulaire, l'augmentation du volume interstitiel se faisant par transfert d'eau intra-cellulaire accompagnée d'une quantité proportionnelle de potassium. Sur la fin du confinement Ki est au dessous de la normale, puis, à l'arrêt du CO2, tout rentre dans l'ordre en deux jours. La valeur élevée observée chez L19 semble être le fait d'une deshydratation intra-cellulaire dont témoigne l'augmentation de (H20)e.

Le rapport $\frac{Naf}{(H20)e}$ (Naf étant le sodium dosé sur le tissu frais) est, chez trois animaux, voisin de 1. Ceci peut s'expliquer par la présence dans l'échantillon de tissu minéralisé d'un excès de sang mal absorbé par le papier filtre. En effet, à moins qu'il n'y ait une quantité importante de chlore dans la cellule hépatique, le rapport ne peut pas être de beaucoup inférieur au rapport sodium/chlore dans le milieu extra-cellulaire, du fait même du mode

Tableau Nº2. Variations ioniques dans le foie.

J	Nº	Clf	Cle	(H20)e	Kf	Ki	Naf	Naf / (H20)e
I	L4	47	I00	46	60	III	32,5	0,70?
I	L6	34	"	33	55	82	33	I?
3	L7	I9	"	I8	77	93	39	2,I6
3	L8	20	"	I9	75	92	33,5	I,76
5	L9	28	"	27	95	I30	40	I,48
5	LI0	28	"	27	95	I30	4I	I,52
7	LI2	30	"	29	76	I07	45	I,55
7	LI3	28,5	"	27,5	86	II9	40	I,45
9	LI4	-	"	-	90	-	5I	-
9	LI5	32,5	"	3I,5	I2I	I75	66	2,09
I2	LI6	27,5	"	26,5	97	I32	49	I,84
I2	LI7	32	"	3I	96	I39	50	I,6I
I2	LI9	48	I08	43,6	92	I6I	48	I,I0?
I2	L20	34	"	30,5	83	II8	45	I,47
I2	L2I	32	"	28,7	97	I36	47	I,63
I4	L23	32	"	28,7	87	I22	48,5	I,68
	T4	35	I04	32,6	82	I2I	46	I,4I
	T5	35	"	32,6	87	I28	46	I,4I
	T8	32	"	28,8	80	II2	43,5	I,5I
	T9	34	"	3I,7	84	I22	44	I,38
	TI0	36	"	33,6	86	I29	39	I,I6
	TII	34	"	3I,7	80	II7	48	I,5I
	TI2	30	"	27,8	85	II7	48	I,72
	TI3	3I	"	28,3	79	II0	39	I,37

J; jour de sacrifice de l'animal.

L; animaux en experience. T; temoins.

Clf; chlore total du foie.

(H20)e; volume extra-cellulaire du foie.

Kf; potassium total du foie.

Ki; potassium intra-cellulaire.

Naf; sodium total du foie.

de calcul de (H2O)e. Or les dosages de sodium et de chlore étaient fait sur des échantillons différents de tissu et on peut supposer que l'un d'entre eux contenait davantage de sang.

Ainsi toute valeur du rapport inférieure à 1,3 rend ininterprétables les variations de Ki et (H2O)e : c'est le cas le premier jour sous CO2 et pour L19 au retour à l'air libre.

Disons simplement qu'au troisième jour sous CO2 il semble que le milieu intra-cellulaire ait perdu du potassium et gagné du sodium et de l'eau : puis dans les jours qui suivent le sodium intra-cellulaire reste élevé chez plusieurs animaux, (H2O)e revient à la normale et Ki augmente progressivement pour atteindre, en fin de confinement, des valeurs élevées. Au retour à l'air libre Ki revient à la normale.

EXPERIENCE LAPINS N° 1

15 lapins en expérience.
Durée totale = 7 jours.
CO2 5 % de J£ à J5, soit 5 jours.
Mesures de sodium,
potassium,
chlore,
dans le muscle et le foie.

1) VARIATIONS DU BILAN IONIQUE MUSCULAIRE (tableau N°3 et courbes N°6, pages suivantes).

Le rapport $\frac{Nam}{(H2O)e}$ rend suspects les chiffres concernant L2. Beaucoup plus nettement que dans l'expérience précédente il semble que du sodium rentre dans la cellule musculaire en fin de confinement.

Le 5e jour sous CO2 ki est très élevé chez les trois animaux sacrifiés ce jour-là. Si on considère en même temps les variations du liquide interstitiel, qui donne par différence les variations de l'eau intra-cellulaire, nous voyons que, dans un cas l'élévation de Ki est accompagnée d'une deshydratation cellulaire, dans un autre cas il y a hyperhydratation cellulaire, et dans le troisième cas l'eau cellulaire ne varie pas.

Ceci est important car, au retour à l'air libre, ou le volume interstitiel revient à la normale, Ki peut se normaliser par trois mécanismes différents : par rentrée d'eau dans la cellule, par départ d'eau et de potassium cellulaires, ou par départ de potassium cellulaire seul, et, de ce fait, ces mouvements de potassium peuvent retentir de façon très différente sur la kaliemie. Bien que la dissociation éventuelle entre les mouvements d'eau et les mouvements d'ions soit un phénomène connu (27), les variations de ki sont, dans cette expérience, d'une trop grande amplitude pour qu'on puisse

Tableau N°3.

Bilan ionique musculaire.

J	N°	Clm	Cle	(H20)e	Km	Ki	Nam	Nam / (H20)e
I	LI	I5	I00	I4	I20	I39	20	I,42
I	L2	20	"	I9	II3	I39	I9	I?
3	L3	26	"	25	III	I48	40	I,60
3	L4	-	"	-	I09	-	22	-
5	L5	20	"	I9	I63	200	36	I,90
5	L6	I4	"	I3	I70	I95	32	2,46
5	L7	II	"	I0	I76	I95	25	2,50
6	L8	I5	I08	I3	II0	I26	20	I,53
6	L9	I6	"	I3,8	I08	I24	I7	I,30
7	LI0	I6,7	"	I4,5	I20	I40	2I	I,45
7	LII	-	"	-	I03	-	-	-

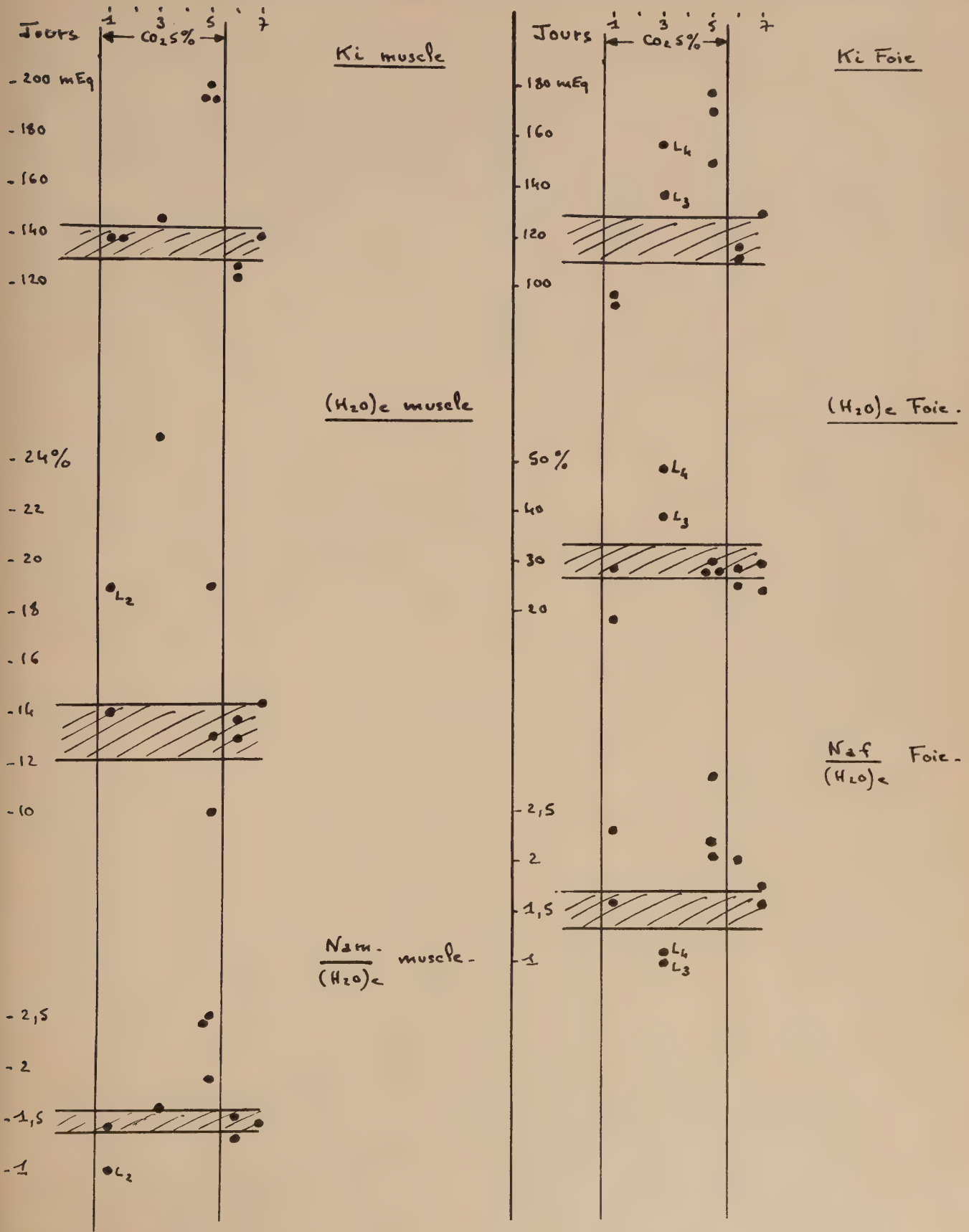
Bilan ionique hépatique.

J	N°	Clf	Cle	(H20)e	Kf	Ki	Naf	Naf / (H20)e
I	LI	30	I00	29	65	9I	46	I,58
I	L2	I9	"	I8	78	95	42	2,33
3	L3	40	"	39	85	I39	40	I,02?
3	L4	50	"	49	8I	I58	5I	I,04?
5	L5	29	"	28	I09	I5I	59	2,I0
5	L6	29	"	28	I29	I79	62	2,2I
5	L7	3I	"	30	II9	I70	85	2,83
6	L8	28	I08	25	86	II4	-	-
6	L9	32	"	28,7	82	II5	60	2,06
7	LI0	27	"	24	I00	I3I	43	I,78
7	LII	33	"	29,6	-	-	50	I,66

J = jour de sacrifice de l'animal.
L = animal en expérience. T = animal témoin.
Cl m ou f = chlore total du muscle ou du foie.
(H20)e = volume extra-cellulaire du muscle ou du foie.
K m ou f = potassium total du muscle ou du foie.
Ki = potassium intra-cellulaire.
Na m ou f = sodium total du muscle ou du foie.

Courbes N°6

Chaque point représente la valeur obtenue pour un animal d'expérience.
La zône hachurée correspond à la zône de variation des valeurs témoins



accorder une entière confiance aux chiffres obtenus, même en invoquant le rôle de la plus forte concentration en CO_2 par rapport à l'expérience précédente.

2) VARIATION DU BILAN IONIQUE HEPATIQUE.

Ici aussi l'amplitude des variations est telle que les chiffres obtenus sont sujets à caution.

EXPERIENCE LAPINS N°3

27 lapins en expérience.
Durée totale = 12 jours.
CO2 4 % de J1 à J7, soit 7 jours.
Dosages de sodium,
potassium,
chlore,
magnésium,
calcium,
dans le muscle et le foie.

---

1) VARIATIONS DU BILAN IONIQUE MUSCULAIRE.

Disons tout de suite que les mesures de calcium ne montrent rien de particulier, ce qui n'est pas étonnant, les concentrations dans les milieux extra et intra-cellulaires étant trop proches l'une de l'autre.

Nous avons appliqué pour la mesure de Mgi, magnésium intra-cellulaire, le même principe que pour la mesure de Ki. (voir tableau N°4 et courbes N°7 pages suivantes).

Nous éliminons les animaux pour lesquels le rapport $\frac{Nam}{(H2O)e}$ est inférieur à 1,3 : sur les courbes leur numéro est indiqué.

Dans cette expérience le volume interstitiel augmenté légèrement en début de confinement, diminue ensuite régulièrement pour atteindre des valeurs nettement inférieures à la normale. Au retour à l'air libre il revient à la normale en un jour ou deux.

Ki qui est à la limite supérieure de la normale en début de confinement, montre ensuite des valeurs basses chez 6 animaux sur 11.

$\frac{Nam}{(H2O)e}$ est, à partir du 2e jour sous CO2, augmenté chez 8 animaux sur 11.

Tableau N°4.
Bilan ionique musculaire.

J	N°	Clm	Cle	(H20)e	Km	Ki	Nam	Nam / (H20)e	Mgm	Mgi	Cam
I	LI	I5	I00	I4	II0	I27	I9	I,35	-	-	-
I	L2	I8	"	I7	II6	I40	22	I,30	-	-	-
I	L3	-	"	-	II4	-	I9	-	-	-	-
2	L4	I3	"	I2	I3I	I48	20	I,66	-	-	-
2	L5	I4	"	I3	I27	I45	22	I,70	-	-	-
2	L6	I6	"	I5	I23	I44	23	I,53	-	-	-
3	L7	7	"	6	I35	I43	I3	2,I6	35	37	3
3	L8	II	"	I0	II8	I3I	I4	I,40	30	33	2,5
3	L9	I4	"	I3	I00	II5	I6	I,23?	25	28	2,2
4	LI0	9	"	8	I22	I32	I2	I,50	I5	I6	2,4
4	LII	I2	"	II	II8	I32	I3	I,20?	-	-	-
4	LI2	I3	"	I2	III	I26	I4	I,I6?	5	6	I,9
5	LI3	I0	"	9	95	I04	I8,	2	9	I0	2,6
5	LI4	I0	"	9	95	I04	20	2,22	4	4	2,5
5	LI5	I8	"	I7	83	I00	22	I,30	4	5	2,4
7	LI6	I0	"	9	I26	I38	I5	I,66	25	28	2,5
7	LI7	II	"	I0	I22	I35	I8	I,80	I5	I6	2,4
7	LI8	I3	"	I2	I06	I20	20	I,6I	I0	II	2,3
8	LI9	I0	I08	8,3	II8	I25	I7	2,04	25	27	2,4
8	L20	I7	"	I4,8	II6	I36	I8	I,2I?	4	5	2,35
8	L2I	2I	"	I8,7	I08	I32	20	I,07?	5	6	2,3
9	L22	II	I04	9,9	I20	I33	I6	I,6I	37	39	2,4
9	L23	I5	"	I3,4	II8	I36	I7	I,26?	I8	20	2,3
9	L24	I6	"	I4,4	II5	I34	I9	I,32	I5	I7	2,I5
II	L25	I7	"	I5,3	II0	I29	I4	0,9I?	5	6	2,6
II	L26	-	"	-	I04	-	I5	-	5	-	2,5
II	L27	-	"	-	II5	-	I6	-	6	-	I,8

J = jour de sacrifice de l'animal.
L = lapin en expérience. T = animal témoin.
Clm = chlore total du muscle.
Cle = chlore extra-cellulaire.
(H20)e = volume extra-celllulaire du muscle.
Km = potassium total du muscle.
Ki = potassium intra-cellulaire.
Nam = sodium total du muscle.
Mgm = magnésium total du muscle.
Mgi = magnésium intra-cellulaire.
Cam = calcium total du muscle.

Courbes N°7.
Chaque point représente la valeur obtenue pour un animal en expérience
La zône hachurée correspond à la zône de variation des valeurs témoins

Si nous prenons comme normale pour Mgi 19 mEq/kg avec des valeurs extrêmes de 15 et 25 mEq/kg, Mgi semble augmenter en début de confinement, puis descend au dessous de la normale à laquelle il revient au retour à l'air libre.

En résumé, après quelques jours sous CO2 on note, une hydratation du milieu intra-cellulaire avec baisse des concentrations du potassium et du magnésium et augmentation de la concentration du sodium. Tout rentre dans l'ordre en un ou deux jours après arrêt du CO2.

2) VARIATIONS DU BILAN IONIQUE HEPATIQUE (tableau N°5 page suivante et courbes N°7 page précédente)

Les chiffres très bas du rapport $\frac{Naf}{(H2O)e}$ rendent toutes les mesures sujettes à caution.

Comme il est difficile d'admettre qu'il y ait eu une erreur systématique dans la préparation des échantillons de tissu, on peut penser qu'il y a sous CO2 deshydratation cellulaire avec augmentation des concentrations du potassium et du magnésium. Tout rentre dans l'ordre en trois ou quatre jours après arrêt du CO2.

Tableau Nº5.

Bilan ionique hépatique.

J	Nº	Clf	Cle	(H2O)e	Kf	Ki	Naf	$\frac{Naf}{(H2O)e}$	Mgf	Mgi	Caf
I	LI	42	I00	4I	85	I44	6I	I,5	-	-	-
I	L2	37	"	36	90	I40	48	I,33	-	-	-
I	L3	33	"	32	94	I38	42	I,3I	-	-	-
2	L4	43	"	42	88	I5I	40	I?	I3	22	2
2	L5	36	"	35	9I	I40	35	I?	I2	I8	2
2	L6	35	"	34	93	I40	30	0,9?	-	-	2,5
3	L7	47	"	46	83	I53	42	0,9?	I3	24	2
3	L8	39	"	38	85	I35	35	0,9?	I4	22	3,2
3	L9	38	"	37	85	I34	35	0,9?	I6	23	2,4
4	LI0	46	"	45	78	I4I	45	I?	II	20	3,2
4	LII	43	"	42	80	I38	39	0,9?	I5	26	3,2
4	LI2	35	"	34	I03	I57	32	0,9?	I8	29	2,6
5	LI3	42	"	4I	80	I35	49	I,2?	I4	23	2,2
5	LI4	40	"	39	93	I52	45	I,I?	I6	26	3,2
5	LI5	-	"	-	87	-	40	-	I7	-	3,2
7	LI6	48	"	47	80	I50	69	I,5	I2	22	2,6
7	LI7	46	"	45	90	I63	60	I,33	I5	27	4,5
7	LI8	35	"	34	93	I40	55	I,6I	I7	29	3,8
8	LI9	46	I08	4I	77	I30	-	-	I3	22	7
8	L20	4I	"	37	77	I22	-	-	I5	23	5
8	L2I	40	"	36	80	I25	40	I,I?	I5	23	2,5
9	L22	43	I04	40	77	I28	-	-	I4	23	4
9	L23	40	"	37	93	I47	-	-	I5	23	3
9	L24	35	"	33	94	I40	42	I,3	I7	25	2,2
II	L25	39	"	36	78	I2I	-	-	I6	25	2
II	L26	32	"	29	83	II7	-	-	I7,5	24	2,5
II	L27	30	"	27	86	II7	40	I,5	I8	24	3

J = jour du sacrifice de l'animal.
L = animal en experience.
Clf = chlore total du foie.
Cle = chlore extra-cellulaire.
(H2O)e = volume extra-cellulaire du foie.
Kf = potassium total du foie.
Ki = potassium intra-cellulaire.
Naf = sodium total du foie.
Mgf = magnésium total du foie.
Mgi = magnésium intra-cellulaire.
Caf = calcium total du foie.

OBSERVATIONS CHEZ L'HOMME

Malgré les enseignements apportés par quelques plongées de longue durée à bord de sous-marins, la prudence a guidé notre choix du taux de CO_2 dans les premières observations chez l'homme.

C'est ainsi que deux études humaines à 1 % de CO_2, l'une de huit et l'autre de quinze jours, n'ont pas montré de variations significatives des différents paramètres étudiés.

OBSERVATION HUMAINE N°3

6 hommes en observation
Durée totale = 45 jours.
CO2 1 % de J8 à J34, soit 27 jours.

Sur le grand nombre de mesures faites dans cette étude seules quelques unes d'entre elles ont donné des résultats interprétables et nombre de paramètres n'ont pas montré de variations significatives.

Les six hommes étaient divisés en deux groupes de trois étudiés alternativement un jour sur deux. Quand les variations sont légèrement différentes d'un groupe à l'autre nous donnerons deux courbes moyennes.

L'ensemble des résultats montre trois périodes distinctes (courbes N° 8, 9 et 10 pages suivantes) :

1) Du premier au vingtième jour sous CO2,
on note une augmentation, du nombre des globules rouges, de l'hématocrite et du taux d'hémoglobine, sans variation significative du volume globulaire ou de la charge en hémoglobine du globule rouge.

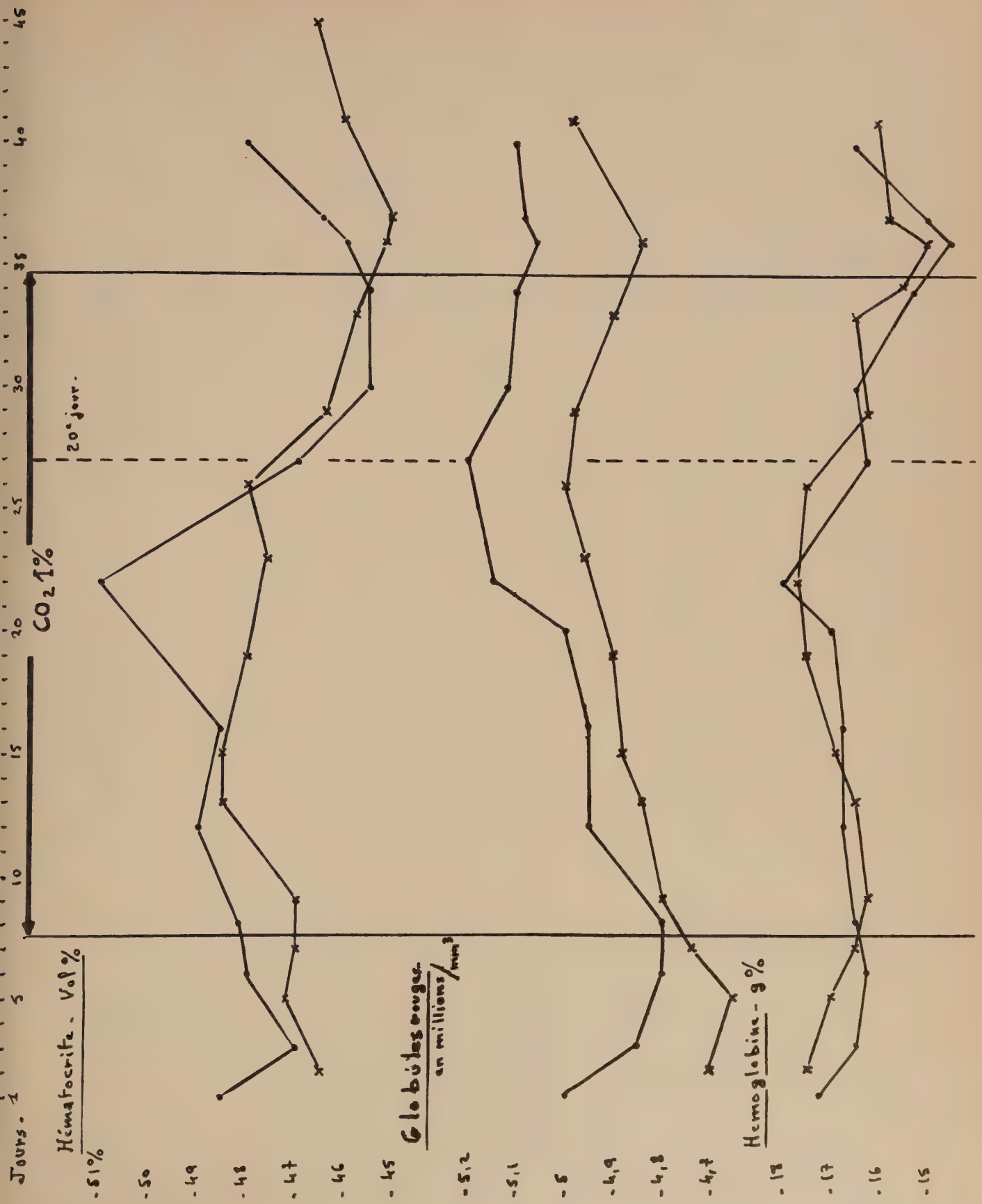
On peut s'interroger sur le rôle joué par les ponctions veineuses répétées, bien que les variations ultérieures semblent montrer qu'il s'agit plus d'un effet propre du CO2 que du retentissement des soustractions sanguines, qui, rappelons-le, n'étaient que de 20 ml tous les deux jours.

Vers la fin de cette période, on observe une ascension transitoire du sodium globulaire qui survient au moment où le sodium plasmatique revient à la normale après une hypernatrémie passagère.

2) Du vingtième au dernier jour sous CO2,
on note une diminution, du nombre des globules rouges, de l'hématocrite,

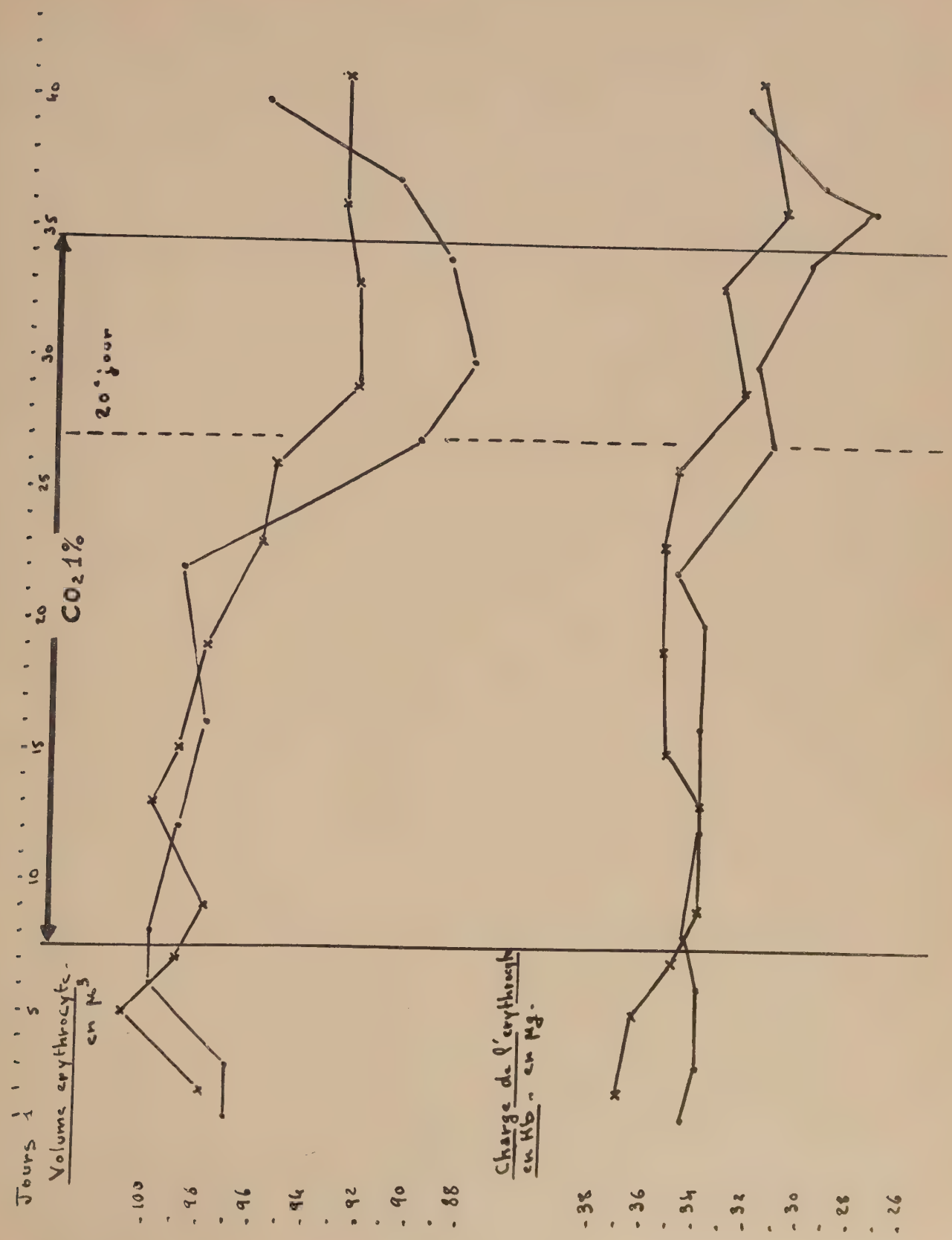
Courbes N°8.

Une courbe moyenne pour chaque groupe de sujets(3 par groupe).



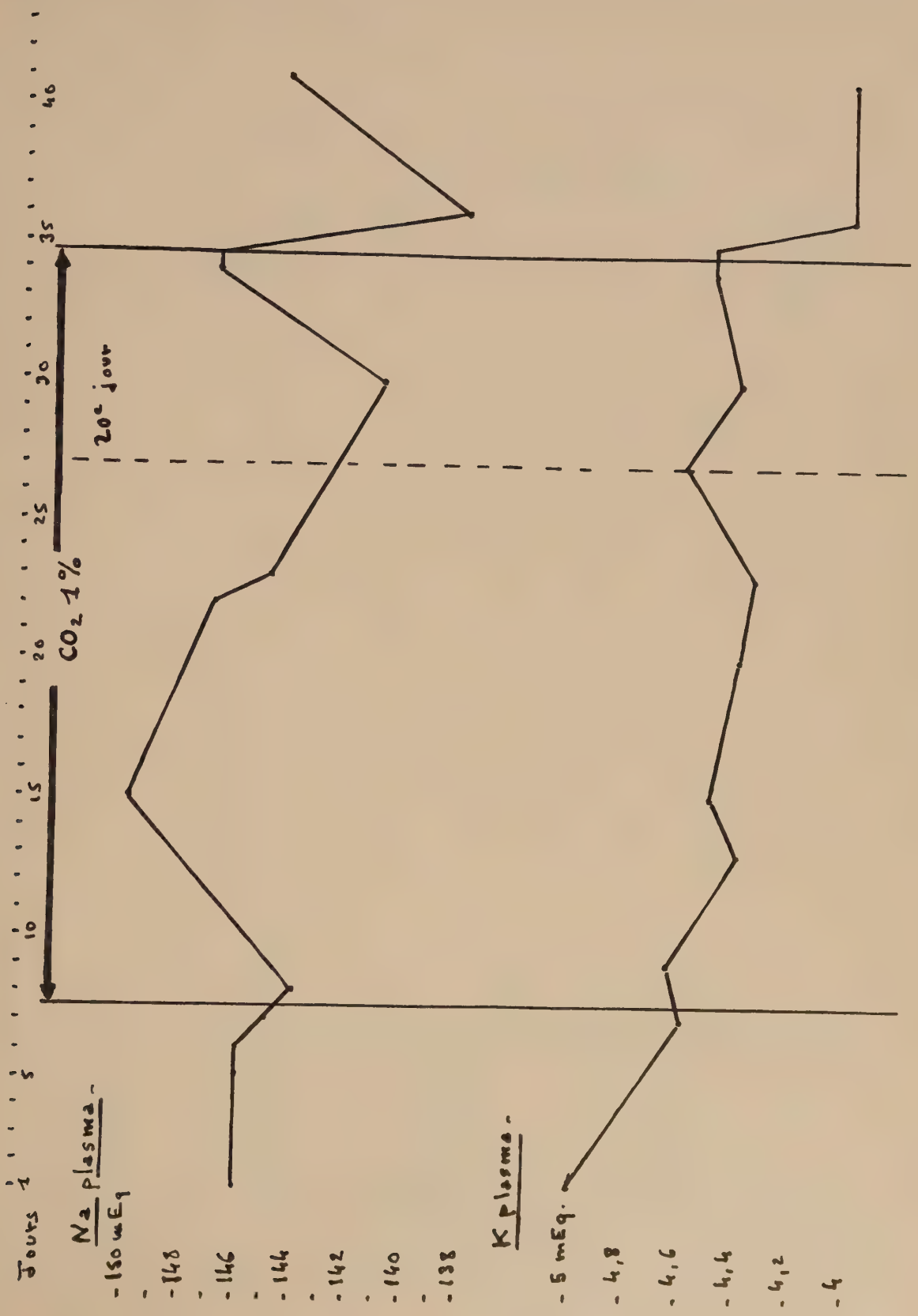
Courbes N°9

Une courbe moyenne pour chaque groupe de sujets(3 par groupe).



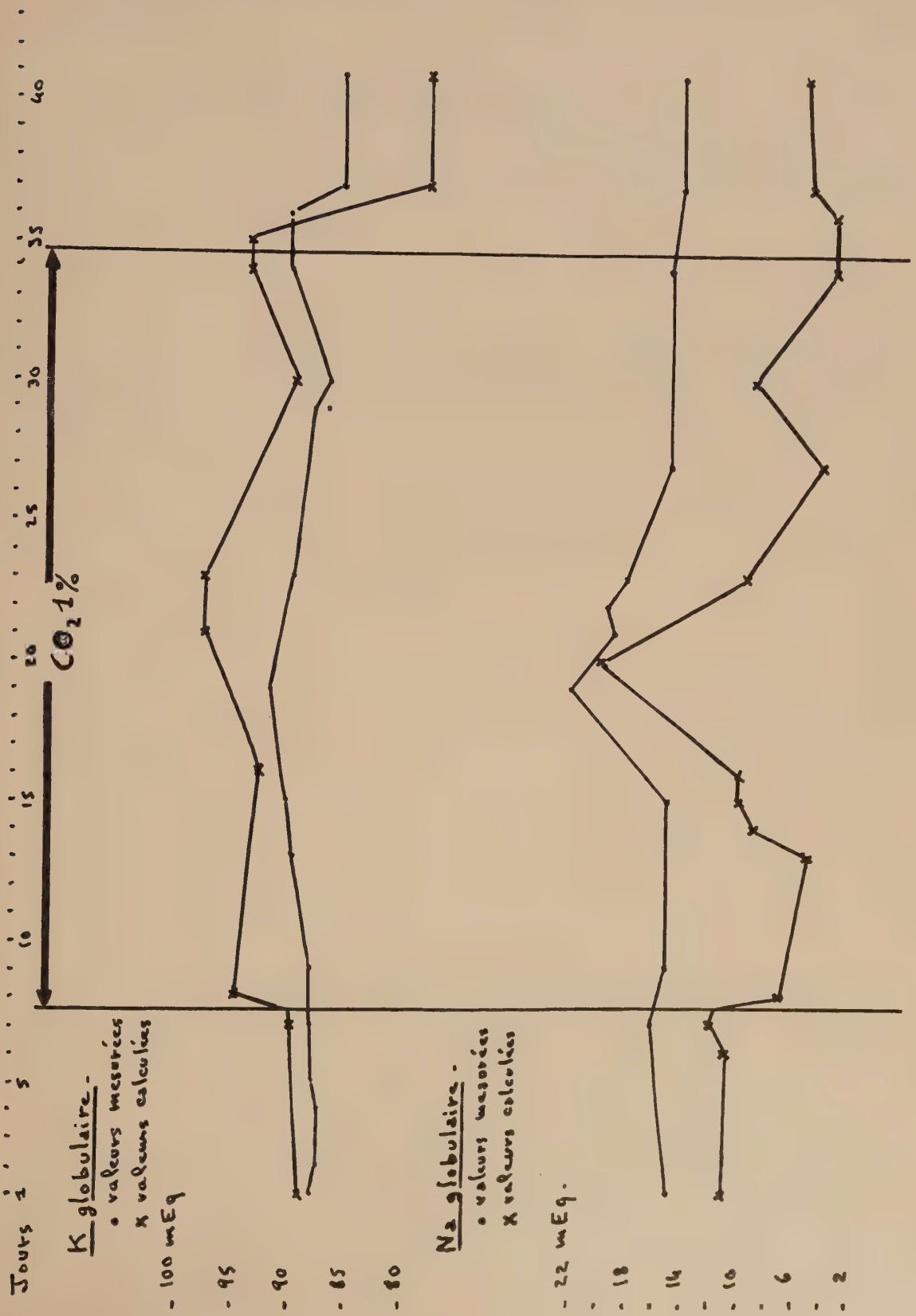
Courbes Nº10.

Une courbe moyenne pour l'ensemble des sujets.



Courbes Nº11.

Une des courbes correspond aux valeurs obtenues par dosage direct à partir du culot globulaire.L'autre courbe correspond aux valeurs obtenues par calcul à partir de l'hématocrite et des dosages fait sur le plasma et le sang total.



du taux d'hémoglobine, du volume globulaire et de la charge en hémoglobine du globule rouge.

Le sodium plasmatique après une légère chute amorce une nouvelle ascension.

3) Le retour à l'air libre,
ramène toutes ces valeurs à la normale en quelques jours.

Le nombre des globules rouges demeure à un palier plus élevé que les valeurs de départ.

Le potassium globulaire est au dessus de la normale pendant tout le confinement alors que la kaliémie ne varie pas significativement. Au retour à l'air libre tous deux chutent nettement au-dessous des valeurs de départ.

OBSERVATIONS HUMAINES N°4, 5 ET 5bis

Il s'agit ici de trois observations de 24h à 4 % de CO2 groupant chacune trois sujets. Nous avons fait les mêmes mesures que dans l'observation N°3.

Pour plus de commodité, nous avons groupé l'ensemble des résultats : courbes N° 12,13,14 et 15 sur lesquelles les observations sont numérotées 1,2 et 3.

Il est difficile de se faire une opinion valable sur ce groupe d'observations, les résultats de l'observation N°4 se trouvant en désaccord constant avec ceux des observations 5 et 5 bis.

Ces différences sont d'autant plus marquées que le temps de confinement très court ne permet pas de suivre l'évolution des différents paramètres. Cependant, le fait que les résultats des observations 5 et 5 bis concordent avec ceux des observations 3 et 6 (voir pages suivantes) nous conduit à laisser de côté l'observation N°4 dans son ensemble : sans pour autant perdre de vue qu'il est possible que les effets immédiats de l'agression par le CO2 ne soient pas toujours identiques pour des taux de l'ordre de 4 %.

On observe lors de la mise sous CO2 une hémodilution qui se traduit par une chute discrète et progressive, de l'hématocrite et du nombre des globules rouges, sans variation du volume globulaire.

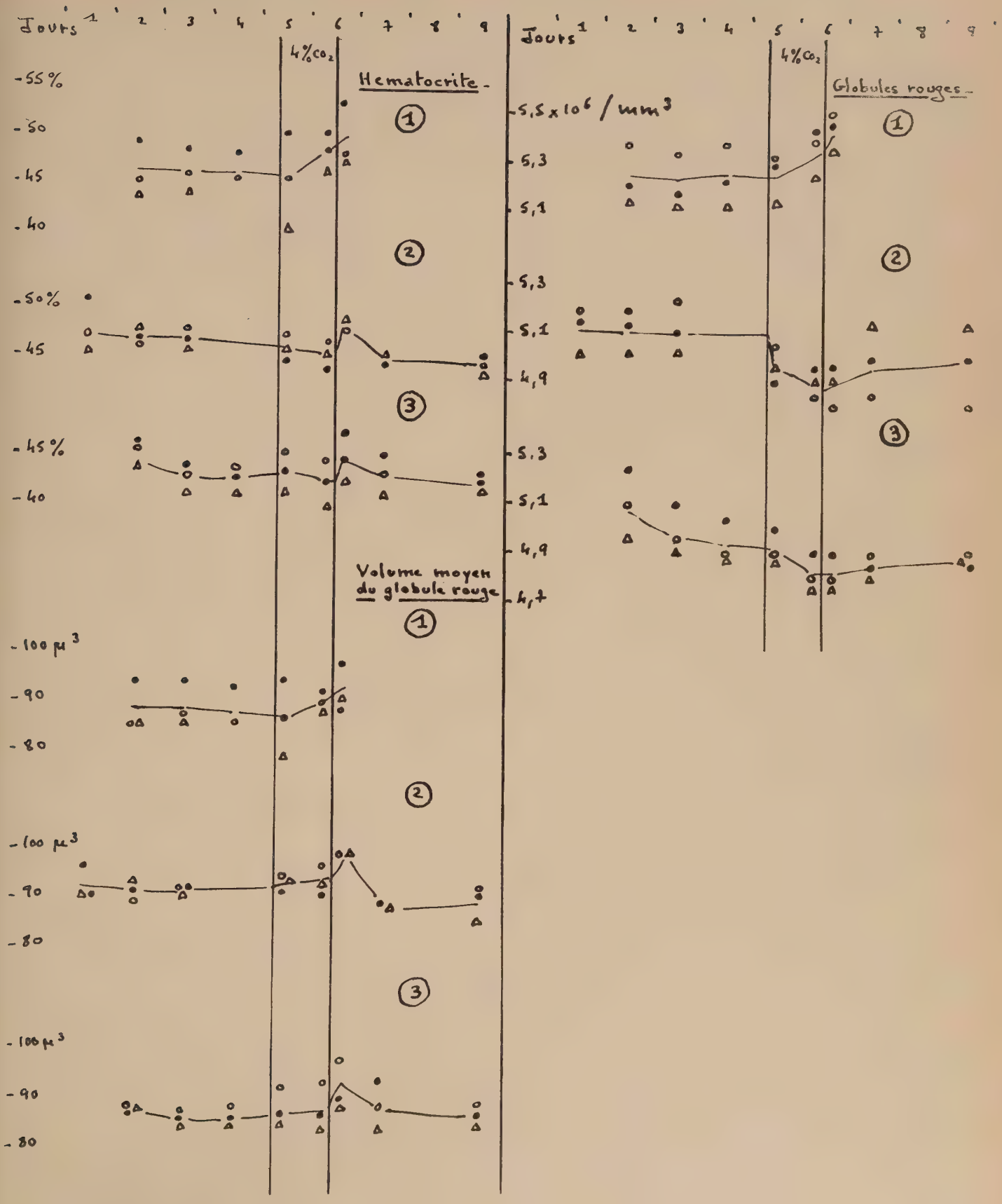
Au retour à l'air libre on observe, au contraire, un transfert d'eau du plasma vers les globules traduit par la nette augmentation du volume globulaire.

L'hémodilution sous CO2 s'accompagne d'une augmentation des concentrations du potassium globulaire et du sodium plasmatique.

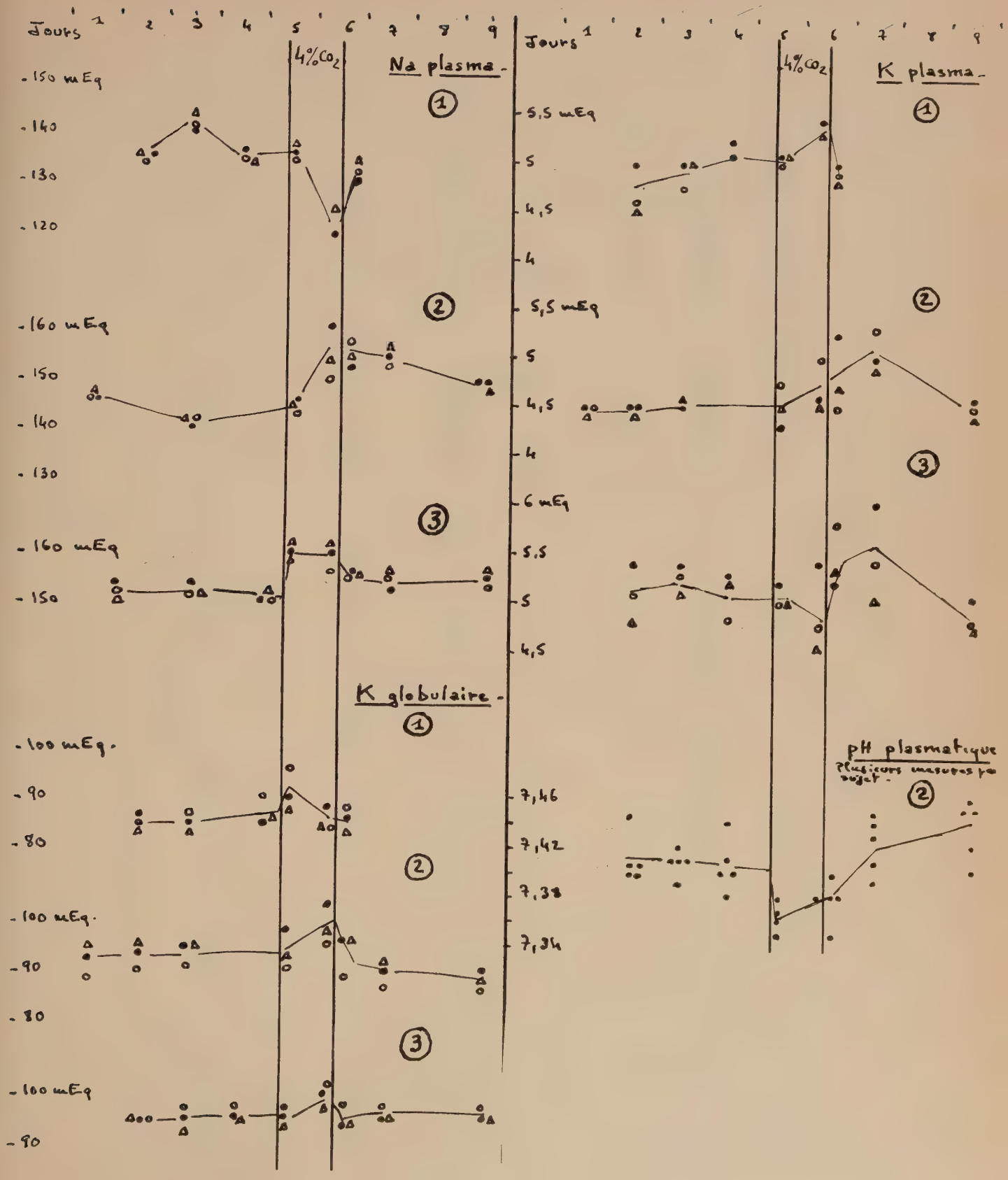
Au retour à l'air libre, le potassium globulaire revient rapidement à la normale, tandis que le sodium plasmatique, dans une observation, met plusieurs jours pour se normaliser.

La kaliémie, qui ne varie pas pendant le confinement, augmente après le retour à l'air libre et décrit un dôme qui s'étale sur deux ou trois jours.

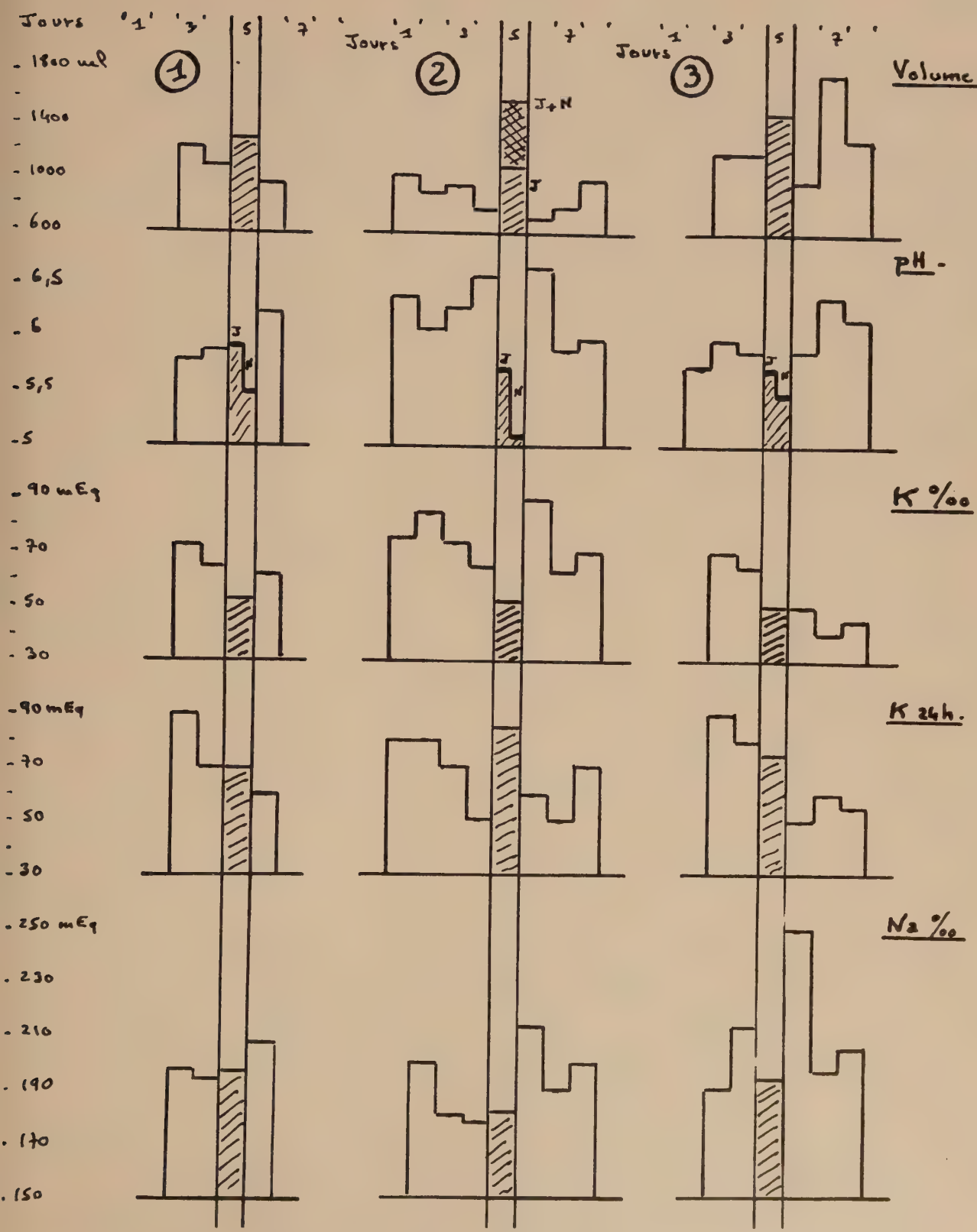
Courbes N°12.


Jours 1 2 3 4 5 6 7 8 9
4% CO_2
Hematocrite
-55%
-50
-45
-40
①
②
-50%
-45
③
-45%
-40
Volume moyen du globule rouge
-100 μ^3
-90
-80
①
②
-100 μ^3
-90
-80
③
-100 μ^3
-90
-80
Jours 1 2 3 4 5 6 7 8 9
4% CO_2
Globules rouges
-5,5 x 10^6 / mm^3
-5,3
-5,1
①
②
-5,3
-5,1
-4,9
③
-5,3
-5,1
-4,9
-4,7

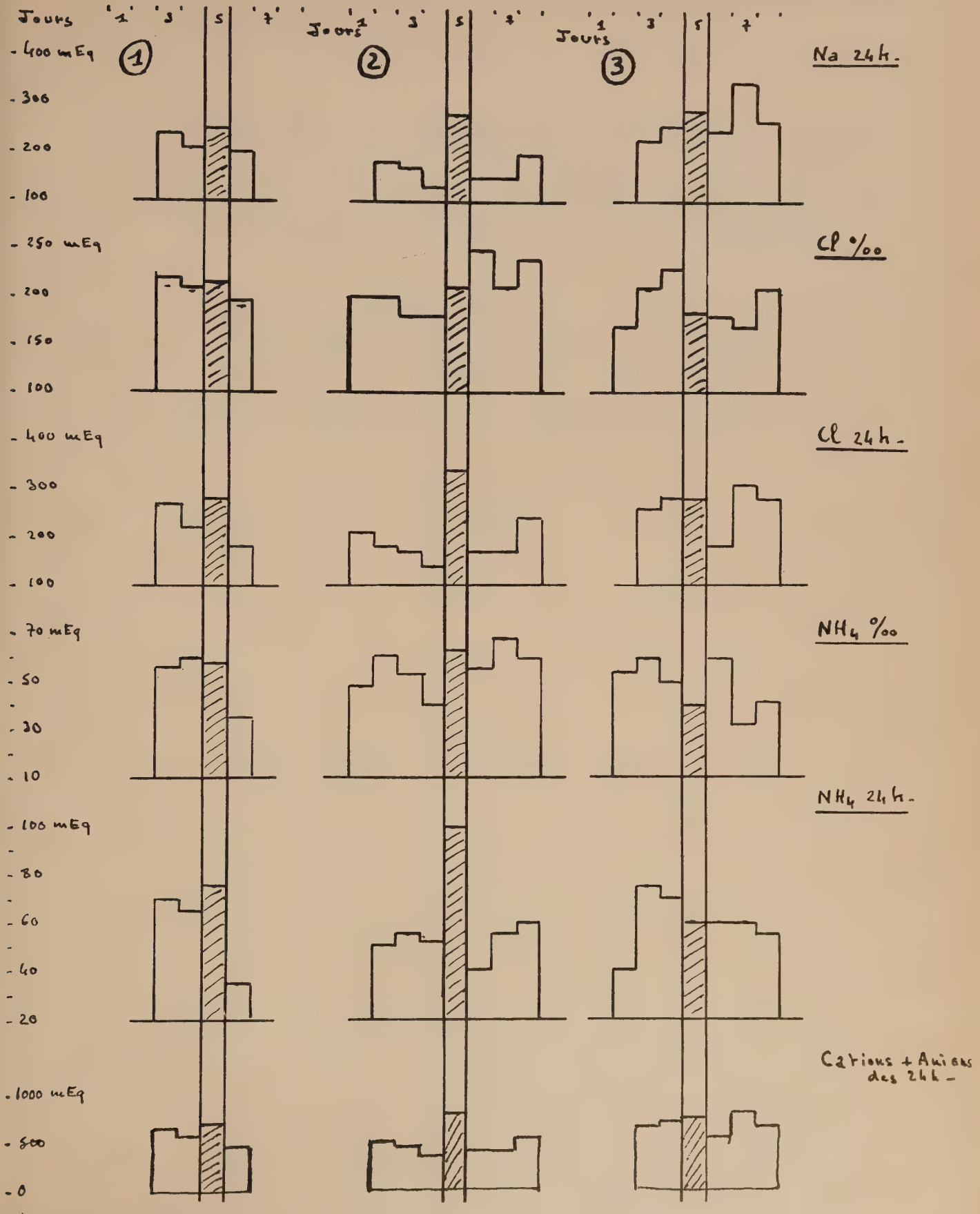
Courbes N°13.


Jours 1 2 3 4 5 6 7 8 9
4% CO_2
Na plasma
150 mEq
140
130
120
160 mEq
150
140
130
160 mEq
150
K globulaire
100 mEq
90
80
100 mEq
90
80
100 mEq
90
Jours 1 2 3 4 5 6 7 8 9
4% CO_2
K plasma
5,5 mEq
5
4,5
4
5,5 mEq
5
4,5
4
6 mEq
5,5
5
4,5
pH plasmatique
Plusieurs mesures par sujet
7,46
7,42
7,38
7,34

Courbes N°14.
La partie hachurée individualise les niveaux atteintes par les concentrations ou les excrétions quotidiennes de chaque ion, sous CO2.
J et N individualisent les urines du jour et de la nuit, sous CO2.



Courbes N°15.
La partie hachurée individualise les niveaux atteints par les concentrations ou les excrétions quotidiennes de chaque ion, sous CO2.



Le pH plasmatique, dans l'observation N°5, montre sous CO2 une discrète acidose (0,04 unités pH environ) suivie, au retour à l'air libre, d'une vague d'alcalose qui semble se prolonger longtemps après l'arrêt du CO2.

Au niveau des urines, l'effet du CO2 se traduit par une augmentation du volume de la diurèse, plus ou moins marqué selon les observations, qui s'accompagne d'une chute du pH urinaire, plus nette sur les urines de la nuit : J et N individualisent les urines du jour et de la nuit sur les courbes.

Si la concentration en potassium diminue, celles des autres ions ne varient pas, ce qui entraine la majoration de leur excrétion quotidienne.

Toutes ces variations ne sont pas de la même amplitude d'une observation à l'autre et il est bien difficile d'en tirer des conclusions précises.

OBSERVATION HUMAINE N° 6

6 sujets en observation.

Durée totale 21 jours.

CO_2 3 % de J8 à J15, soit 8 jours.

Mesures :

1) Sur les urines.

Volume de la diurèse.

Acidité de titration.

pH.

Sodium.

Potassium.

Chlore.

Ammonium.

2) Sur le sang.

Hématocrite

Hémoglobine.

Sodium,

Potassium,

Chlore,

du sang total, du plasma et des globules.

pH plasmatique.

Capacité en CO_2 du plasma.

Glycémie.

Calcémie.

Magnésémie.

Ammoniémie.

Un grand nombre de précautions ont été prises dans cette observation : en particulier une période d'adaptation d'une semaine avant la mise sous CO2 qui a permis une stabilisation des constantes quelquefois légèrement perturbées.

Les hommes étaient divisés en deux groupes de trois étudiés alternativement un jour sur deux.

Plusieurs courbes sont fournies lorsque les réactions ne sont pas identiques d'un sujet, ou d'un groupe de sujets, à l'autre.

1) VARIATIONS DE L'HEMATOCRITE ET DU TAUX D'HEMOGLOBINE (courbes N°16 page suivante).

L'hématocrite ne varie pas de façon significative. On observe pour un groupe une légère diminution sous CO2, puis pour tous une légère augmentation en fin de confinement, suivie d'une tendance à la baisse après le retour à l'air libre. Un sujet sur les six ne montre aucune variation.

Il est des causes de variation de l'hématocrite dont nous avons essayé de tenir compte en faisant les prélèvements un temps standard après le lever. D'après Best et Taylor (43), le volume sanguin diminue de 15 % lorsque des susujets couchés passent en position verticale ; cette variation se produit par fuite de plasma qui peut atteindre 30 % du volume plasmatique. D'autre part, il y a pendant le sommeil une diminution de 10 % du volume plasmatique (43-44). Si ces deux facteurs se combinent il reste une variation possible de 20 % du volume plasmatique. Nous voyons qu'ici l'hématocrite ne varie que dans de faibles proportions et il est difficile de rattacher ces variations à l'effet propre du CO2.

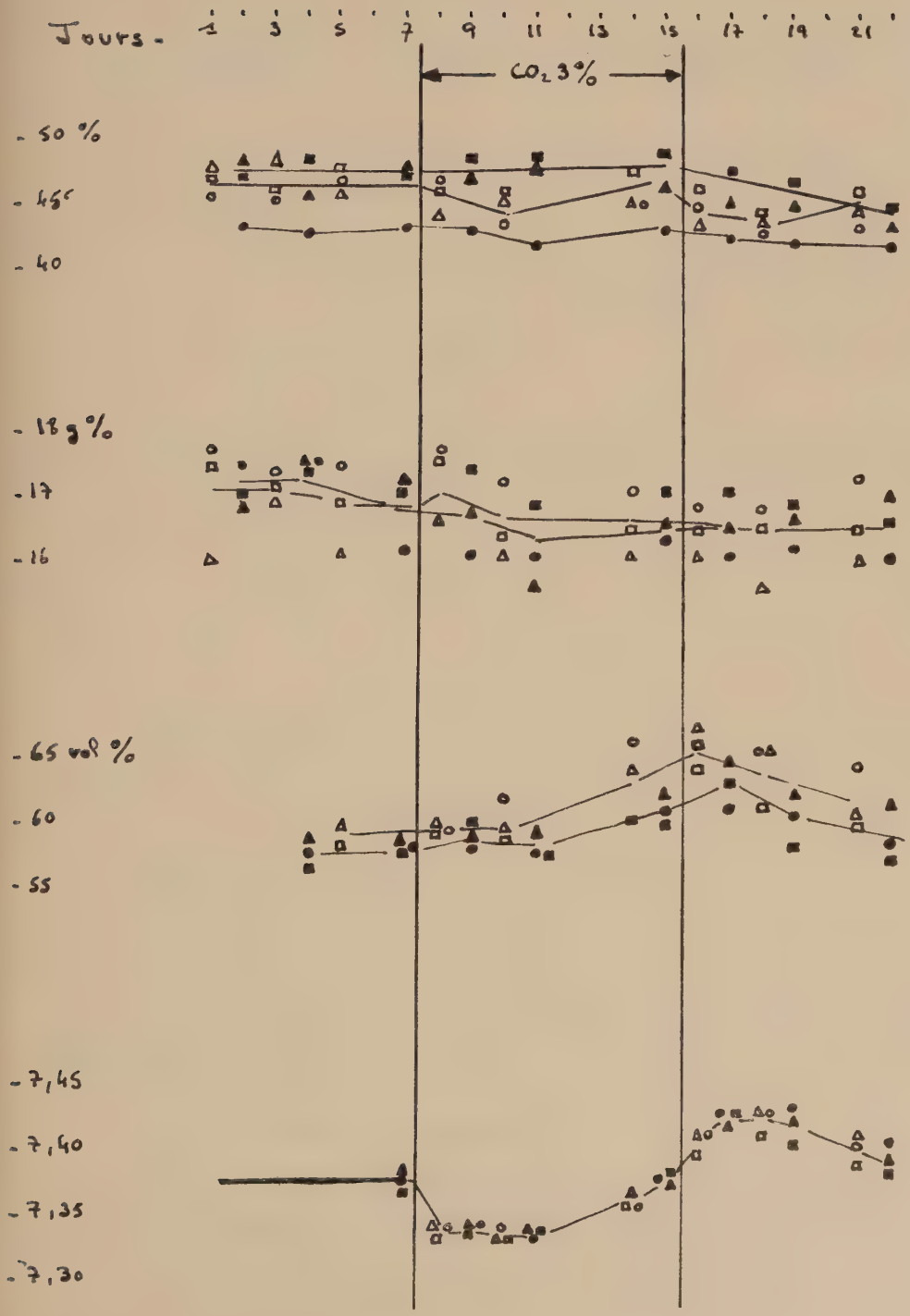
L'hémoglobine tend à diminuer les premiers jours sous CO2, pour ensuite se stabiliser, le retour à l'air libre ne provoquant aucune variation.

2) pH ET CAPACITE EN CO2 PLASMATIQUES (courbes N°16)

Sous CO2 le pH chute de 7,375 en moyenne à 7,335 en moyenne ; il se stabilise à cette valeur pendant quatre jours, puis remonte régulièrement jusqu'à la normale atteinte le dernier jour du confinement : le lendemain du retour à l'air libre il atteint 7,42, puis revient lentement à la normale qu'il rejoint vers le septième jour après l'arrêt du CO2.

Courbes N°16.

Un signe(triangle,carré etc..)est affecté à chaque sujet.



Hématocrite

1 courbe moyenne - □ △ ○

" " - ■ ▲

" " - ●

Hémoglobine -

2 courbes moyennes.

Capacité en CO_2 du plasma sous 38 mm

2 courbes moyennes

pH plasmatique -

1 courbe moyenne -

La capacité en CO2 du plasma "vrai", recueilli après équilibrage du sang total sous 38 mm Hg de pCO2, ne varie pas sensiblement les quatre premiers jours sous CO2 ; elle qugmente ensuite régulièrement et passe de 26,3 mEq en moyenne à 28,6 mEq en moyenne. Elle continue à augmenter jusqu'au deuxième jour du retour à l'air libre puis revient lentement vers la normale atteinte le septième jour après arrêt du CO2 .

D'après ces deux courbes, nous observons au niveau du plasma trois phases successives :

- à la mise sous CO2 une phase d'acidose décompensée, qui persiste pendant quatre jours,

- puis l'acidose se compense par augmentation de la réserve alcaline,

- puis au retour à l'air libre une vague d'alcalose qui suit l'évolution de la réserve alcaline.

Du fait de l'équilibrage les bicarbonates préexistant dans le sang veineux n'interviennent pas dans la mesure de la réserve alcaline et nous mesurons donc la différence :

Cations totaux - (Chlore + sulfates + phosphates + protéines + acides organiques + influence des globules rouges).

L'influence du pouvoir tampon des globules rouges se fait sentir car nous opérons sur le plasma "vrai", c'est à dire après que les échanges de chlore se soient fait entre les globules et le plasma (effet Hamberger).

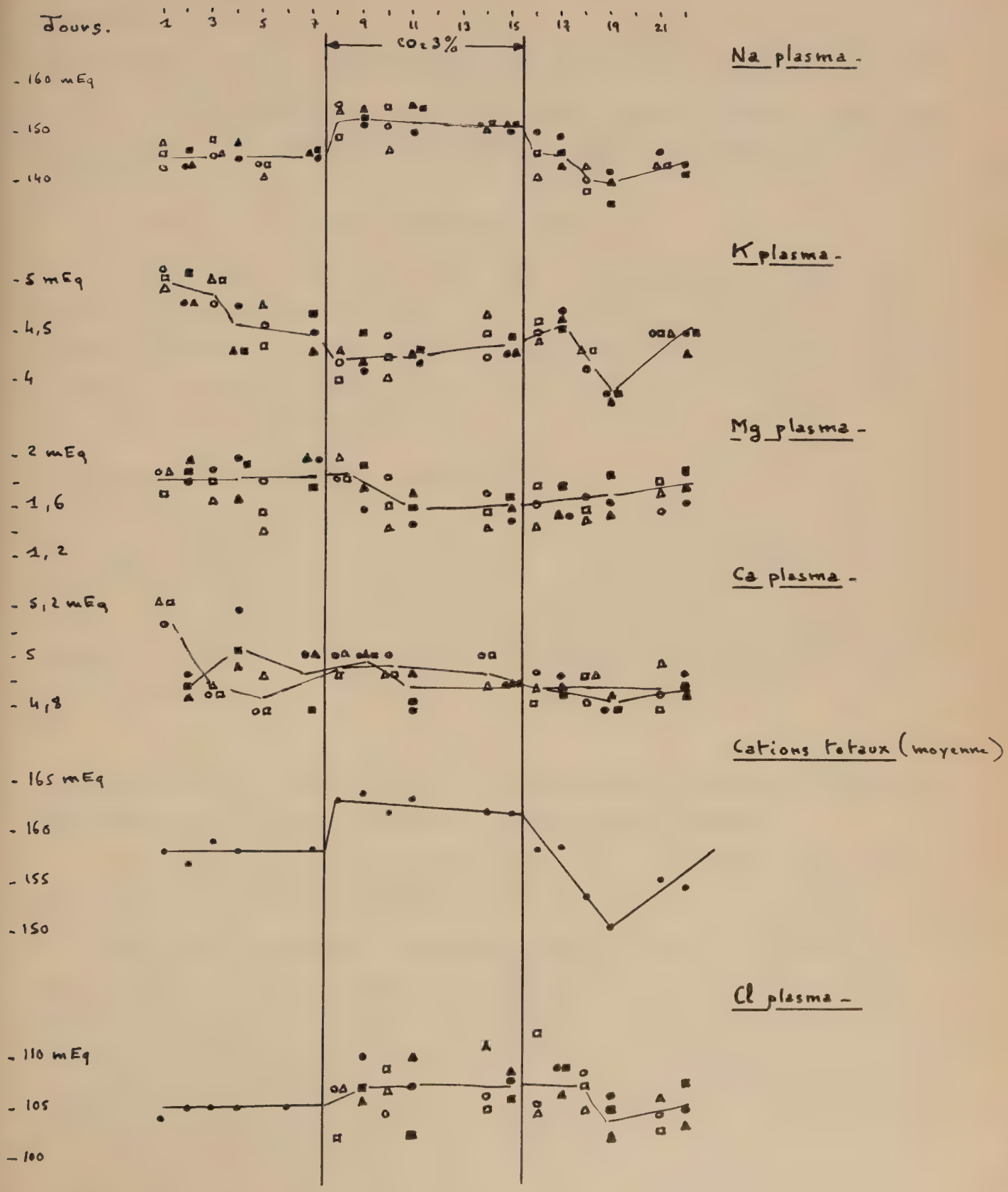
3) LES CATIONS PLASMATIQUES (Courbes N°17)

Le SODIUM s'élève, sous CO2, de 146 à 152 mEq en moyenne : il reste élevé pendant tout le confinement, diminue au retour à l'air libre, passe par un minimum vers le 4e jour et remonte à la normale atteinte vers le 7e jour du retour à l'air libre.

Le POTASSIUM, si nous négligeons les valeurs témoins des trois premiers jours, qu'on peut considérer comme une période d'adaptation, diminue légèrement à la mise sous CO2. Il remonte ensuite au cours du confinement et montre une nouvelle chute les 3e et 4e jours du retour à l'air libre. Nous obtenons ici des résultats similaires à ceux que Schaefer a obtenu avec 1,5 % de

Courbes N°17.

Un signe(carré,triangle etc..)est affécté à chaque sujet.



CO_2 (82). Certains auteurs (45) enregistrent, au retour à l'air libre, une élévation transitoire de la kaliémie (c'est ce que nous avons observé dans deux de nos études humaines de 24h à 4 % de CO_2) qui ne serait visible qu'avec des taux de CO_2 très élevé car, au-dessous d'un certain seuil, les mouvements de potassium seraient masqués par des mouvements d'eau de plus grande amplitude.

Le MAGNESIUM plasmatique diminue lentement pendant quelques jours, puis se stabilise : au retour à l'air libre, il revient à la normale en 7 jours environ.

Le CALCIUM ne varie pas significativement.

La concentration plasmatique des ions intra-cellulaires diminue donc au cours du confinement, mais nous avons un gain de 5 mEq sur le total des cations provenant essentiellement de l'augmentation de la natrémie. Au retour à l'air libre on note au 4e jour une perte de 8 mEq sur les cations totaux, dont 6 mEq pour le sodium seul.

4) LES ANIONS PLASMATIQUES (courbes N° 17).

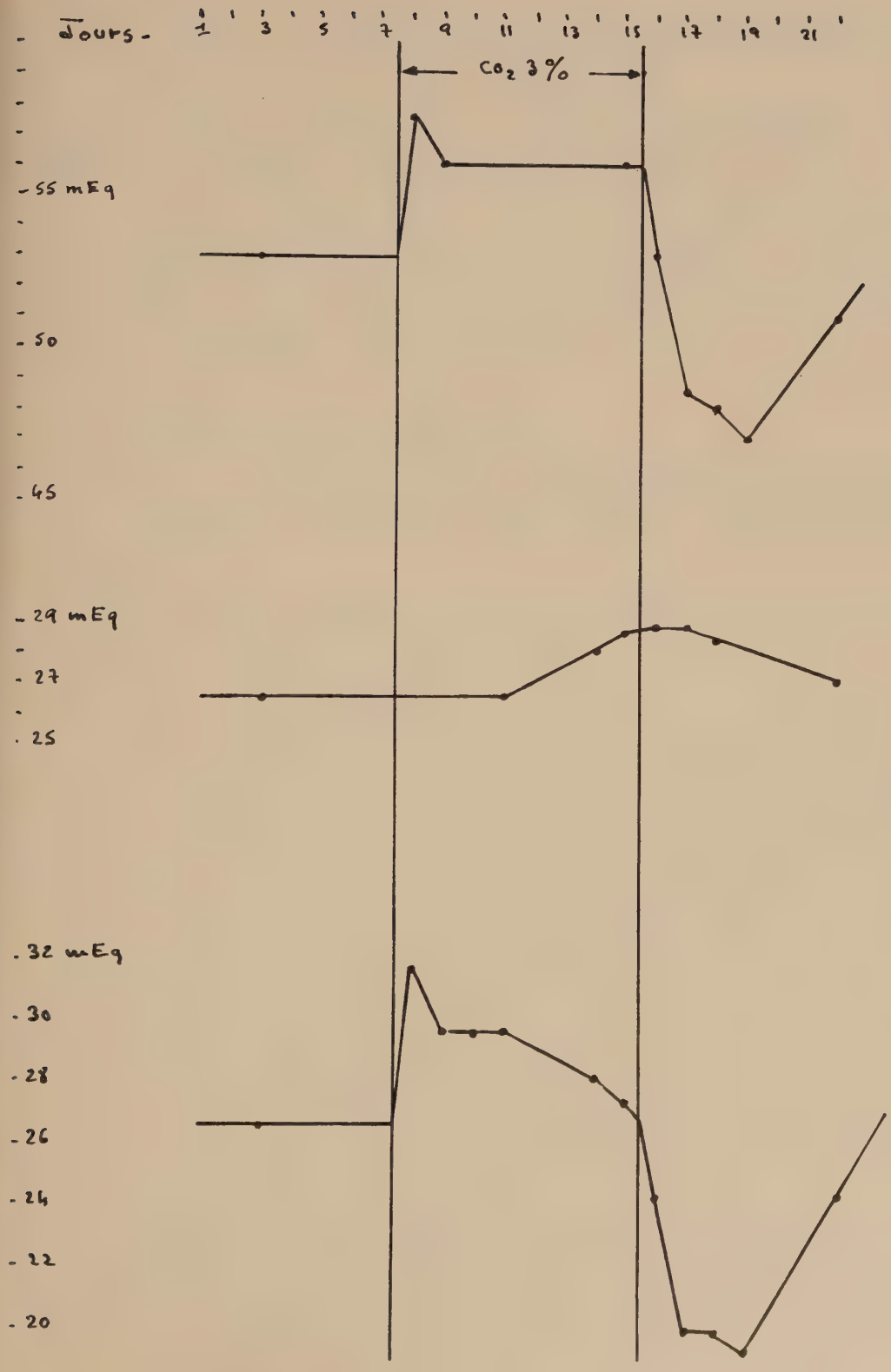
Nous n'avons que les mesures de chlore sur le plasma "vrai" : nous obtenons des valeurs normales à 105 mEq du fait de l'équilibrage du sang. L'augmentation du chlore sous CO_2 est certainement plus apparente que réelle et provient de l'utilisation du même mélange gazeux pour l'équilibrage, avant et pendant le confinement, alors qu'au cours de celui-ci la pCO_2 de l'organisme s'élève notablement.

Ayant dosé un certain nombre d'ions plasmatiques que pouvons nous savoir des variations de certains anions que nous n'avons pas dosé ?

Deux courbes sont intéressantes à confronter à cet égard : les courbes de capacité en CO_2 et des cations totaux.

Nous voyons que, pendant les quatre premiers jours de confinement, malgré un gain de 5 mEq sur les cations, la réserve alcaline n'augmente pas. Les variations du chlore qui sont d'amplitude beaucoup plus faible, ne peuvent intervenir que pour 1 ou 2 mEq. Donc 3 ou 4 mEq de bases sont rendus inutilisables pour la réserve alcaline par une augmentation concommitante dans la colonne des anions. Nous avons vu que cette variation peut porter sur l'ensemble:

Courbes N°18.



Différence :
Cations totaux – chlore.
(Courbe moyenne)

Reserve alcaline (CO_3H^-)
(Courbe moyenne)

Différence entre les deux courbes précédentes = SO_4 + PO_4H + Ac. organiques + Protéines + Influence des globules rouges.
(Courbe moyenne)

Sulfates + phosphates + protéines + acides organiques.

(Nous négligeons volontairement l'influence du pouvoir tampon des globules rouges et nous en verrons la raison plus loin).

Le tout est de savoir si la variation porte sur l'ensemble de ces anions ou simplement sur certains d'entre eux.

En fin de confinement l'augmentation de la réserve alcaline peut, par le même raisonnement, être rattachée à une chute dans la colonne des anions.

Les mêmes raisons sont valables pour expliquer la disjonction des courbes de capacité en CO2 et des cations totaux après le retour à l'air libre ; mais il semble que le pouvoir tampon du globule rouge joue là un rôle important. (Voir courbes N°18 page précédente).

5) VARIATIONS DANS LE SANG TOTAL.

Nous ne donnerons pas de courbes pour ces déterminations qui présentent peu d'intérêt, si ce n'est d'avoir permis le calcul des concentrations globulaires.

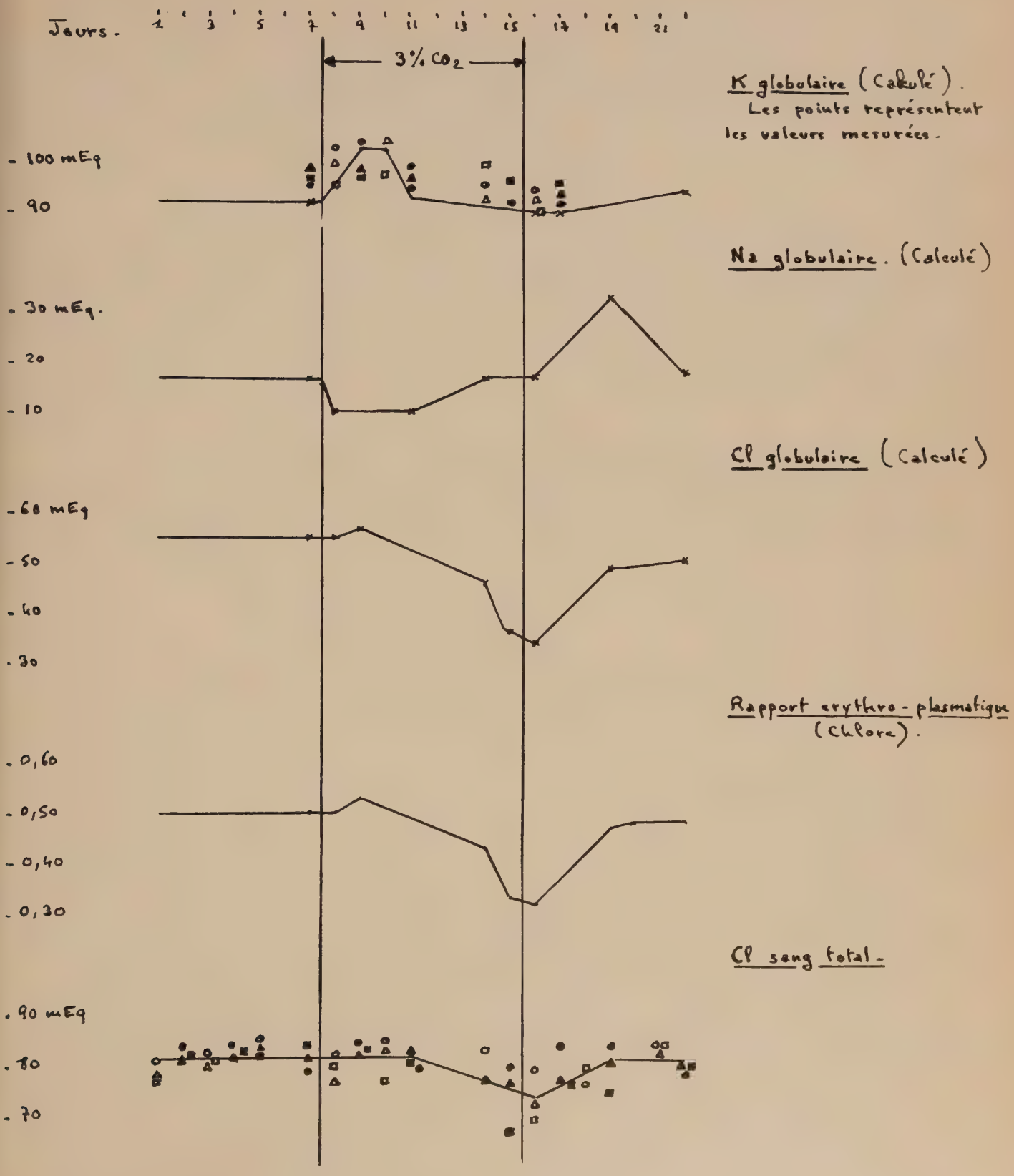
Signalons cependant la diminution du chlore du sang total en fin de confinement (courbes N° 19 page suivante).

6) VARIATIONS DANS LES GLOBULES ROUGES (Courbes N° 19)

La concentration en potassium augmente en début de confinement et correspond à la diminution du sodium. Puis en fin de confinement sodium et potassium reviennent à la normale. Ce balancement entre sodium et potassium globulaires est signalé par Schaefer (82) qui retrouve également ce que nous observons ici ; à savoir la franche augmentation du sodium globulaire après le retour à l'air libre ; ce sodium provenant vraisemblablement du plasma où on enregistre au même moment une chute de la natrémie. Dans les expériences de Schaefer, qui sont de beaucoup plus longue durée, ce phénomène est encore plus net ; l'arrêt du CO2 n'a aucune influence sur le sodium globulaire qui continue, pendant plusieurs jours, son ascension amorcée en fin de confinement.

La courbe de chlore globulaire montre, sous CO2, une chute progressive du rapport erythro-plasmatique par perte de chlore globulaire. Ce phenomène s'inverse au retour à l'air libre, la normale étant rejointe en 3 ou 4 jours.

Courbes N°19.
Courbes moyennes. Les signes représentent les valeurs mesurées.



K globulaire (Calculé).
Les points représentent les valeurs mesurées.

Na globulaire. (Calculé)

Cl globulaire (Calculé)

Rapport erythro-plasmatique (Chlore).

Cl sang total.

Le chlore globulaire a été calculé à partir du chlore du sang total, du chlore du plasma "vrai" et de l'hématocrite.

L'équilibrage du sang ayant été fait, pour tous les dosages, sous une pCO2, constante pendant toute l'expérience, de 38 mm de mercure, on peut interpréter la chute du chlore globulaire sous CO2 comme étant le témoin de l'augmentation progressive du rapport :

$$\frac{\text{pouvoir tampon du plasma}}{\text{pouvoir tampon des globules}}$$

Les derniers jours du confinement, à partir du moment où la réserve alcaline augmente, le sodium et le potassium globulaires sont à des valeurs à peu près normales, ainsi que le taux d'hémoglobine. Il faut donc que l'augmentation du rapport se fasse surtout par élévation du pouvoir tampon du plasma : ce qui confirme le rôle joué par l'ensemble : sulfates + phosphates + protéines + acides organiques.

Par contre, au retour à l'air libre, la remontée du chlore globulaire apparait comme étant provoquée par l'augmentation du pouvoir tampon des globules rouges due à l'élévation du sodium globulaire : jusqu'au 19e jour (J 19) la diminution du rapport :

$$\frac{\text{pouvoir tampon du plasma}}{\text{pouvoir tampon des globules}}$$

est surtout provoquée par l'augmentation du dénominateur : en effet le sodium plasmatique ne revient à la normale que vers J 22.

En conclusion les globules rouges, qui ne jouent aucun rôle, dans cette étude de huit jours, dans l'augmentation de la réserve alcaline sous CO2, interviennent, après le retour à l'air libre, dans la réaction alcalosique du plasma "vrai" : l'apport de bicarbonates globulaires explique, d'une part l'ascension de la capacité en CO2 du plasma "vrai" après le retour à l'air libre, et d'autre part la brusque inflexion de la courbe qui représente l'ensemble sulfates + phosphates + protéines + acides organiques + influence des globules, et le rôle des sulfates + phosphates + protéines + acides organiques doit être minimisé d'autant, sans pour cela leur retirer toute influence.

7) GLYCEMIE ET AMMONIEMIE (courbes N°20).

La glycémie varie différemment, selon le groupe des sujets, en début de confinement : dans un cas elle augmente très légèrement, dans l'autre elle diminue nettement.

Puis, chez tous les sujets, elle augmente pour atteindre, le premier jour du retour à l'air libre, des chiffres sensiblement plus élevés que la normale, à laquelle elle revient en six à sept jours.

Un groupe montre, sous CO2, une légère augmentation de l'ammoniémie.

8) RESULTATS DES MESURES URINAIRES (courbes N° 21).

1) Le volume de la diurèse met en évidence, les quatre premiers jours sous CO2, une franche polyurie à + 40 °/o des valeurs normales, à laquelle fait suite une phase d'oligurie relative pendant les trois derniers jours du confinement.

2) L'acidité titrable est, les quatre premiers jours sous CO2, très supérieure à la normale en ce qui concerne l'élimination sur 24 h mais la concentration en métabolites acides ne varie pratiquement pas. Au contraire les quatre derniers jours du confinement, la concentration et l'excrétion sur 24h sont très inférieures à la normale.

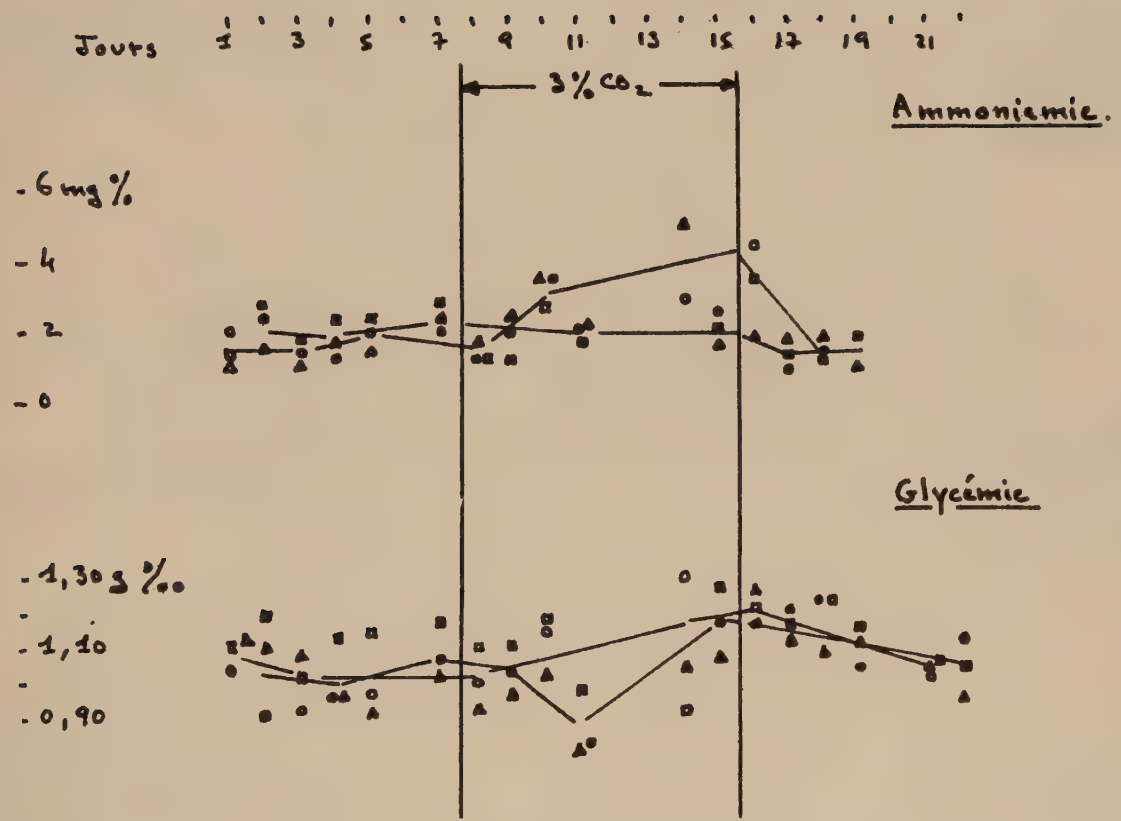
Au retour à l'air libre l'acidité de titration met plusieurs jours pour revenir à son niveau de départ.

Quelle est exactement la signification de l'acidité de titration dans le cas présent ? D'après Denys (25) "on peut admettre, en pratique, que le dosage de l'acidité titrable et de l'ammonium contenus dans une urine nettement acide, de pH 6,4 ou moins, permet de déterminer la consommation de bicarbonates dans l'organisme et donc la quantité d'acides en excès que produit le métabolisme".

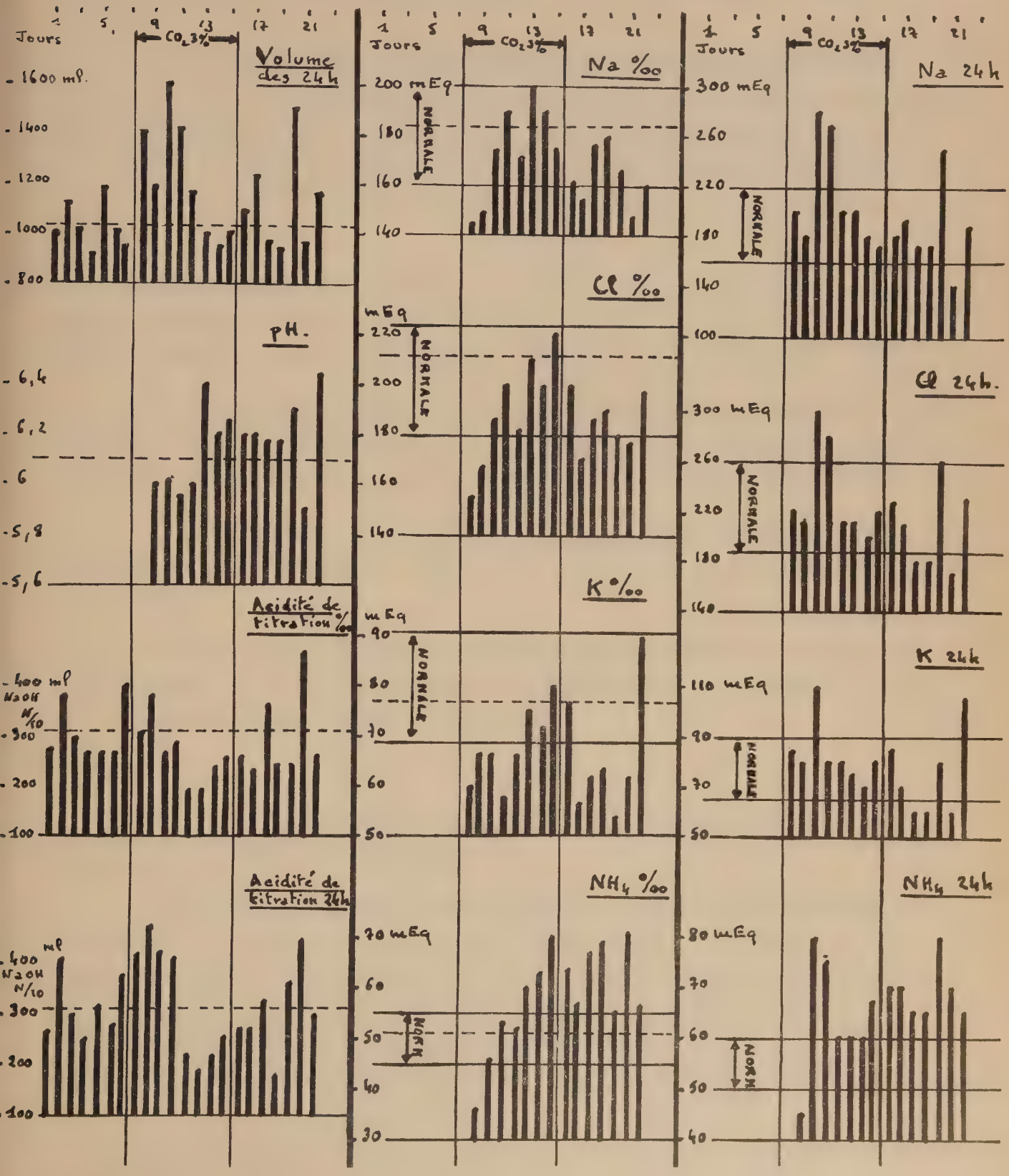
Quel que puisse être l'apport d'ions H + du à l'acidose respiratoire exogène, cet apport est parallèle à la variation de la pCO2 alvéolaire qui reste constante pendant tout le confinement : en fonction du pouvoir tampon de l'organisme un plus ou moins grand nombre de ces ions H + sera tamponné, mais la quantité d'ions H+ excrétée par les urines et mesurée par la somme de l'acidité de titration et de l'ammonium, n'a pas de raisons de varier du fait de l'acidose respiratoire.

Courbes N°20.

Un signe pour chaque sujet.Une courbe moyenne par groupe de trois sujets.



Courbes N°21.
Moyennes sur les six sujets.Chaque segment vertical représente le niveau quotidien atteint par un paramètre donné.
Les lignes pointillées horizontales correspondent à la moyenne des valeurs de départ:d'autre part les limites de variation de ces mêmes valeurs sont indiquées par deux traits horizontaux pleins.



Remarquons que les variations de l'acidité de titration sont en rapport avec le pH plasmatique ; l'acidité titrable est augmentée pendant la phase d'acidose plasmatique et le pH du plasma revient à la normale au moment ou l'acidité de titration diminue.

3) Les variations du pH urinaire et l'excrétion d'ammonium sont parallèles. Les cinq premiers jours sous CO2 les urines sont acides alors que leur concentration en ammonium est sub-normale puis normale, puis pH et ammonium passent, en même temps, à des valeurs supérieures à celles de départ et ceci persiste pendant plusieurs jours après le retour à l'air libre.

4) Le chlore, le sodium et l'ammonium ont une concentration sensiblement diminuée les deux premiers jours sous CO2 (courbes N° 21page précédente). Sodium et chlore sont ensuite éliminés à une concentration normale.

La concentration en potassium est abaissée les cinq premiers jours sous CO2, pendant tout le temps où le pH urinaire est inférieur à la normale, ainsi que les 2e, 3e, 4e, 5e et 6e jours après le retour à l'air libre.

5) L'excrétion quotidienne des différents ions est majorée, les 3e et 4e jours sous CO2 pour le sodium et le chlore, le 3e jour seulement pour le potassium.

L'ammonium est éliminé en quantités inférieures à la normale les deux premiers jours du confinement, puis supérieures à la normale en fin de confinement et au retour à l'air libre.

En comparant ces différents résultats, nous observons deux phases dans la polyurie du début du confinement :

a) Les deux premiers jours, il s'agit d'une polyurie hydrique pure avec chute de la concentration ionique. Barbour (46) a montré, sur des expériences de quelques heures, que le CO2 provoquait une polyurie hydrique pure, qu'il rattache à une inhibition de l'hormone anti-diurétique, car elle n'apparait pas après administration d'extrait de post-hypophyse : cette inhibition est de mécanisme inconnu car il n'a jamais constaté d'hémodilution.

Les seules observations humaines dans lesquelles nous ayons constaté une hémodilution perceptible sont celles de 24 heures à 4 °/o de CO2.

b) Les deux jours suivants la polyurie est osmotique et s'accompagne d'une augmentation de l'excrétion quotidienne du sodium, du chlore, de l'ammonium et, à un moindre degré, du potassium.

La phase d'oligurie relative en fin de confinement s'accompagne de concentrations et d'excrétions normales, sauf pour l'ammonium.

En ce qui concerne le potassium, on sait très bien, depuis les travaux de Berliner (47), que son élimination se fait en compétition directe avec l'élimination des ions H+. La réduction de sa concentration urinaire, les cinq premiers jours sous CO2, s'explique facilement car elle correspond à la chute du pH plasmatique et urinaire.

Par contre, la variation de la concentration en potassium après le retour à l'air libre paraît difficile à expliquer.

ETUDE SYNTHETIQUE DE L'ENSEMBLE DES DIVERSES EXPERIENCES ANIMALES ET OBSERVATIONS HUMAINES

Arrivés au terme de cette sèche énumération de résultats nous voyons que le succès de chaque expérience a été, le plus souvent, très incomplet.

Sur un total de quatorze expériences animales ou observations humaines, deux ne sont citées que pour mémoire, car elles n'ont montré aucune variation significative des paramètres étudiés. Il s'agit de deux observations humaines, l'une de huit et l'autre de quinze jours, à 1 °/o de CO2 et c'est dire qu'il est possible de séjournér quinze jours, dans une atmosphère contenant 1 °/o de CO2, sans qu'apparaissent des perturbations mesurables de l'équilibre ionique.

En confrontant nos propres résultats aux éléments tirés de la bibliographie, nous allons essayer de tracer un schéma d'ensemble des effets de l'hypercapnie exogéne chronique et des phénomènes compensateurs qu'elle induit.

1) VARIATIONS DE LA pCO2 ALVEOLAIRE EN FONCTION DE LA pCO2 DANS L'AIR INSPIRE.
SENSIBILITE A L'HYPERCAPNIE EN FONCTION DE L'ESPECE ANIMALE.
ADAPTATION VENTILATOIRE
pO2 ALVEOLAIRE

Nous avons constaté dans nos expériences sur les chiens (exp N°1 et N°2) que dès l'introduction du CO2 dans la chambre, se manifestait une hyperventilation importante, qui tout d'abord polypnéique devenait progressivement eupnéique par augmentation du volume de l'air courant. Malgré cette hyperventilation la pCO2 des divers secteurs de l'organisme augmentait et restait ensuite en palier pendant tout le temps de confinement. Un phénomène d'hystérésis dans l'excitation des centres respiratoires (9) pouvait expliquer, au moment du retour à l'air libre, une chute transitoire des pCO2 au-dessous des valeurs normales. Il se peut, qu'au bout d'un certain temps de confinement, les centres acquièrent une relative insensibilité à la variation de la pCO2 qu'on peut rapprocher de l'insensibilité des centres à l'élévation de la pCO2 chez les insuffisants respiratoires chroniques (48-49).

Schaefer, dans une série d'observations humaines, avec 1,5 °/o de CO2 pendant 42 jours (85-86), constate pendant le confinement cette même augmentation du volume de l'air courant. Par contre, au retour à l'air libre, la pCO2 alvéolaire ne varie pas et met 8 à 9 jours pour revenir à la normale.

Ainsi la pCO2 alvéolaire montrerait des variations opposées, au moment du retour à l'air libre, chez le chien avec 4 °/o de CO2 pendant quinze jours et chez l'homme, avec 1,5 °/o de CO2 pendant 42 jours ?

Peut-on justifier l'apparente contradiction de ces résultats ?

1) La première pensée qui vienne à l'esprit est qu'il s'agit d'espèces animales différentes dont les réactions sont différentes. Il est hors de doute, bien qu'aucune étude systématique n'ait été faite dans ce sens, que certaines espèces montrent une très grande résistance à l'hypercapnie : c'est, en particulier, le cas du rat.

D'autre part, au sein de la même espèce, la tolérance individuelle est très variable ; nous en avons eu l'exemple chez certains chiens plus agités que d'autres lors de l'introduction du CO2 dans la chambre, et, chez l'homme, au cours des visites systématiques, en caisson avec 7 ou 8 °/o de CO2, très mal tolérés par certains sujets.

2) Il semble, malgré tout, que ces différences proviennent de l'utilisation de taux de CO2 et de temps de confinement différents. Schaefer propose deux théories complémentaires pour expliquer la persistance d'une pCO2 élevée après le retour à l'air libre :

a) La pCO2 alvéolaire reste élevée parce que du CO2 très solidement combinée se libère petit à petit, en particulier à partir de l'os car on observe en même temps une vague d'hypercalcémie. Cette théorie de différentes réserves de CO2 à temps d'équilibre variables, lents ou rapides, a déjà été émise par Vance et Fowler (91) et Farhi et Rahn (92).

Dans nos expériences nous n'aurions pas enregistré ce type de variation pour deux raisons :

- La fixation de CO2 au niveau de l'os est lente, et sa vitesse indépendante du taux de CO2, et dans nos expériences le temps de confinement était trop court pour que du CO2 se fixe en quantité natable et que sa libération soit perceptible.

- L'utilisation d'un taux de CO2 nettement plus élevé engendre des variations plus grandes de la pCO2, provoquant la combinaison, en plus grande quantité, de CO2 au niveau des systèmes tampons à temps d'équilibre rapide : la libération, rapide et importante, de ce CO2 au moment du retour à l'air libre, masque les réactions plus lentes et de plus faible amplitude.

Nous avons ici un premier exemple de ce que nous aurons l'occasion de souligner par la suite ; il semble exister une relation constante entre la concentration et le temps d'exposition au CO2 et le produit concentration . temps conditionne les effets de l'hypercapnie chronique.

b) Schaefer, d'autre part, pense que, pour des taux de CO2 inférieurs à 2 °/o et au bout d'un temps de confinement suffisamment prolongé, l'adaptation à l'hypercapnie chronique provoque des conditions

ventilatoires, favorables à la persistance de l'hypercapnie après arrêt du CO2, par augmentation de l'espace mort.

L'étude de ces quelques résultats souligne la grande difficulté d'un examen objectif de la bibliographie où l'utilisation d'espèces animales et de taux de CO2 différents conduit quelquefois les auteurs à des conclusions, apparemment, contradictoires.

Cependant quel que soit le taux de CO2 utilisé, l'adaptation ventilatoire se fait par augmentation de volume de l'air courant. Elle n'est jamais totale, ainsi que Schaefer l'avait pensé à la suite de ses premières expériences, car on n'enregistre jamais de courbe de relaxation du volume ventilatoire et la pCO2 reste élevée pendant tout le confinement.

Ainsi depuis 1 °/o de CO2, taux à partir duquel on commence à observer une augmentation mesurable de la ventilation, jusqu'à 10 °/o, l'hyperventilation compensatrice est possible et efficace. Des taux supérieurs à 10 °/o ne produisent pas d'augmentation proportionnellement correspondante de la ventilation qui, à partir de 20 °/o de CO2, tend, au contraire, à diminuer.

Par contre, l'adaptation ventilatoire, par augmentation du volume de l'air courant avec conservation d'un rythme respiratoire normal, est limitée ; c'est à dire qu'au-dessus d'une certaine concentration la polypnée de la mise sous CO2 persistera et sera même accompagnée de troubles du rythme respiratoire (10). Cette limite supérieure n'a pas été fixée de manière précise mais il parait logique de la situer aux environs de la concentration alvéolaire normale.

Même si l'adaptation ventilatoire ne se fait pas, les autres mécanismes compensateurs permettent des séjours prolongés avant que n'apparaisse un risque vital. On peut ainsi aller jusqu'à 18 °/o de CO2, qui représentent pour Schaefer, Storr et Scheer (10) la concentration physiologiquement léthale, chez le cobaye, à partir de laquelle les mécanismes de défense de l'organisme sont sidérés ; des phénomènes d'épuisement apparaissent d'emblée et la survie ne saurait être indéfinie.

Nous n'avons fait aucune mesure de pO2 alvéolaire, mais avec les taux de CO2 que nous avons employé et l'hyperventilation enregistrée, nous avons du conserver une pO2 satisfaisante (10-11-12).

2) RETENTISSEMENT DE L'HYPERCAPNIE AU NIVEAU DU SANG VEINEUX. COMPENSATION DE L'ACIDOSE SANGUINE.
ALCALOSE DU RETOUR A L'AIR LIBRE.

Il est tout à fait logique d'observer, à la mise sous CO_2, une augmentation du dénominateur dans l'équation d'Henderson-Hasselbach et une chute du pH sanguin.

En fait cette chute de pH a, dans toutes nos expériences, toujours été très modérée, en moyenne 0,04 unité pH : 0,03 dans l'expérience chiens N° 1, 0, 04 dans les observations humaines N° 5 et N° 6. La variation reste largement dans les limites physiologiques, ce qui prouve l'efficacité de la compensation ventilatoire.
Schaefer (81-85) avec 1,5 % de CO_2 enregistre, chez l'homme, une variation de pH à peu près de même amplitude. Cette acidose discrète persiste les 23 premiers jours du confinement, puis les 19 jours suivants le pH est revenu à la normale, et quelques jours après le retour à l'air libre s'amorce une vague d'alcalose qui s'étale sur près de quatre semaines.

Dans notre observation humaine N° 6 nous observons ces trois vagues successives, d'acidose décompensée, d'acidose compensée, et d'alcalose au retour à l'air libre ; elles sont simplement beaucoup moins étalées dans le temps.

Ce qui nous frappe, avec Schaefer, est le contraste entre l'installation d'emblée de cette acidose, très modérée, et le temps très long mis par l'équilibre électrolytique à se modifier afin de la compenser. TEMPS D'AUTANT PLUS LONG QUE LE TAUX DE CO2 UTILISE EST PLUS FAIBLE.

Si nous comparons la durée de phase d'acidose décompensée à la concentration en CO2 utilisée, nous voyons que :

1) Dans l'expérience chiens N° 1, à 4 % de CO2, le pH revient à la normale en un ou deux jours.

2) Dans l'observation humaine N° 6, à 3 % de CO2, le pH revient à la normale en 6 ou 7 jours.

3) Dans les expériences de Schaefer, à 1,5 % de CO2, le pH revient à la normale en 23-24 jours.

Il semble donc exister un rapport constant entre la concentration en CO_2 (C), exprimée en %, et le temps (T.), en jours, mis par l'équilibre électrolytique à se modifier pour compenser l'acidose sanguine initiale. De la comparaison de ces différentes expériences on retire l'impression que la concentration en CO_2 intervient au cube. Nous aurions ainsi :

T . C3 $\underline{\sim}$ constante

Cette relation serait valable entre 1,5 et 4,5 %, ou plus, de CO_2. Elle conditionnerait également la durée de la vague d'alcalose du retour à l'air libre qui paraît proportionnelle au temps (T.).

La compensation de l'acidose sanguine se fait par augmentation de la réserve alcaline (numérateur de l'équation d'Henderson-Hasselbach). Nous avons vu dans notre 6e observation humaine que la réserve alcaline ne commençait à s'élever qu'après plusieurs jours de confinement. Certains auteurs comme Miller (14) et Gesell (88-89-90) enregistrent même, lors de la mise sous CO_2, une chute de la réserve alcaline. Mais ils opèrent sur le plasma "séparé" et ne bénéficient pas de l'apport des bicarbonates globulaires lors de l'équilibrage du sang : nous verrons plus loin que cet apport peut compenser la chute de la réserve alcaline et la rendre inapparente sur le plasma "vrai".

Quels sont les éléments du bilan ionique susceptibles d'intervenir dans ces variations de la réserve alcaline ?

1) LES HAMATIES, lors de toute élévation de la pCO_2, cèdent des bicarbonates au plasma en échange d'ions chlore. On devrait donc s'attendre, lors de la mise sous CO_2, à observer une chute du chlore plasmatique au niveau du sang artériel, à la condition que le plasma soit séparé dans des conditions anaérobies strictes. Cet échange chlore-bicarbonates ne semble pas intervenir au cours de l'hypercapnie exogène chronique et Schaefer a, au contraire, observé une légère augmentation du chlore plasmatique artériel.

2) Chez l'Homme la compensation de l'acidose plasmatique est rendue possible par l'augmentation de la NATREMIE. Le sodium augmente d'emblée, en quelques heures, mais la réserve alcaline n'augmente que secondairement.

Nous avons vu qu'une augmentation parallèle de l'ensemble SULFATES + PHOSPHATES + ACIDES ORGANIQUES + PROTEINES pouvait expliquer ce décalage entre les variations du sodium et de la réserve alcaline. D'après Eppinger la chute de la réserve alcaline du plasma séparé, lors de la mise sous CO_2, provient pour une part de la diminution du rapport $\frac{\text{albumine}}{\text{globulines}}$: les globulines présentant une courbe de

fixation du CO_2 plus plate que celle de l'albumine.
Il paraît peu vraisemblable que ceci intervienne avec de faibles taux de CO_2 et nous pensons, pour notre part, que les variations des sulfates, phosphates et acides organiques, c'est-à-dire les anions d'origine cellulaire, sont beaucoup plus importantes.
Nous verrons plus loin que la réserve alcaline n'augmente que lorsque la concentration plasmatique des anions d'origine intra-cellulaire s'abaisse au-dessous des valeurs de départ.

3) Le POUVOIR TAMPON DE L'HEMATIE peut augmenter et celle-ci peut céder une plus grande quantité de bicarbonates au plasma "vrai".
Le pouvoir tampon des hématies, dans un volume donné de sang, peut augmenter par différents mécanismes :

a) Par augmentation du nombre des hématies et par élévation de leur charge en hémoglobine.
Dufton, Dallwig, Miller (14), Dautrebande (26), ont montré que l'hypercapnie provoque, au bout de huit jours en moyenne, une stimulation de l'érythropoïèse : stimulation vraie, non modifiée par la splénectomie, visible dans des expériences faites en atmosphère hyperoxique, et accompagnée par une franche réticulocytose. La vigueur de la stimulation semble relativement indépendante des taux de CO_2 employés.
Dans notre observation humaine N° 3 nous avons observé, après huit à neuf jours de confinement, une augmentation significative du nombre des hématies : cette phase érythropoïétique est suivie d'une deuxième phase, à partir du 20e jour, où, au contraire, l'érythropoïèse est freinée, les hématies devenant moins nombreuses, plus petites et moins riches en hémoglobine.

b) Nous avons observé dans nos études humaines N° 3 et N° 6, un échange entre sodium et potassium au niveau de l'hématie, et dans l'étude N° 3 le sodium globulaire décrit un pic se situant au milieu de la phase de stimulation de l'érythropoïèse. Nous aboutissons ainsi à une nette augmentation du pouvoir tampon de l'hématie : la plus grande quantité de sodium permet la formation de davantage de bicarbonates parce que l'augmentation de l'hémoglobine permet la neutralisation d'un plus grand nombre d'ions H^+.
Il est, également, à noter que le déclin de l'érythropoïèse est contemporain du retour à la normale du sodium globulaire.
Dans l'étude N° 6, en début de confinement, le potassium globulaire augmente plus que ne diminue le sodium globulaire : au total il y a un gain de cations susceptible d'expliquer que nous n'ayons pas observé de chute de la réserve

alcaline au niveau du plasma "vrai" : chute qu'aurait pu montrer le plasma "séparé".
Dans les dernières expériences de Schaefer ce balancement entre sodium et potassium, qui se substitue aux échanges de chlore, se voit très nettement. Cet échange sodium/potassium a été constaté aussi bien chez des plongeurs autonomes avec rétention aiguë de CO_2 (94), que chez des malades en acidose respiratoire avec insuffisance cardiaque décompensée (95) : cela a été également retrouvé chez des cobayes soumis pendant longtemps à 15 % de CO_2 (96). D'autre part l'absence de tout échange érythro-plasmatique du chlore peut s'observer chez les insuffisants respiratoires chroniques (97) en dehors de toute poussée d'insuffisance respiratoire.

La vague d'alcalose du retour à l'air libre provient incontestablement de la persistance de l'adaptation des différents systèmes tampons à une pCO_2 élevée. Dans l'équation d'Henderson-Hasselbach, même lorsque le dénominateur varie lentement, il varie toujours plus vite que le numérateur. C'est ainsi que dans les expériences de Schaefer avec 1,5 % de CO_2, la pCO_2 alvéolaire met 9 jours pour revenir à la normale et c'est ensuite que le pH plasmatique montre une vague d'alcalose s'étalant sur 3 ou 4 semaines.
Dans notre observation humaine N° 6 à 3 % de CO_2, le pH plasmatique croit du premier au deuxième jour du retour à l'air libre (et met 7 jours à revenir à la normale) ce qui semble indiquer que la pCO_2 alvéolaire est revenue plus lentement à la normale que dans nos expériences sur les chiens ou le pH atteint sa valeur maximale en quelques heures après arrêt du CO_2 (et revient beaucoup plus vite à la normale). Nous retrouvons encore ici les effets du produit concentration x temps.

Quels sont les éléments dans le bilan ionique responsables de l'alcalose plasmatique ?

D'après notre 6e observation humaine :

1) Le sodium plasmatique ne joue aucun rôle : il revient à la normale avant la phase d'alcalose pendant laquelle il est, au contraire, au-dessous de la normale.

2) Interviendraient :

a) D'une part la très faible concentration plasmatique des anions d'origine intra-cellulaire qui met plusieurs jours à rejoindre son niveau de départ.

b) D'autre part l'augmentation du sodium globulaire susceptible de céder au plasma davantage de bicarbonates, bien que nous n'ayons pas observé d'augmentation du taux d'hémoglobine.

Nous avons constaté dans nos études humaines N° 5 et N° 5 bis un gonflement de l'hématie au moment du retour à l'air libre se traduisant par une brusque inflexion dans la courbe du volume globulaire. Ceci s'explique par la libération du CO_2 fixé au niveau des tissus ce qui entraîne au niveau des hématies une augmentation du nombre d'ions chlore et bicarbonate transportés : ces ions, osmotiquement actifs à l'inverse de l'hémoglobine, provoquent un appel d'eau qui gonfle le sac globulaire. C'est ce qui se passe à l'état normal mais ici le phénomène est amplifié l'hématie devant transporter, en plus du CO_2 d'origine métabolique, le CO_2 fixé au niveau des tissus à la faveur de l'élévation de la pCO_2, qui se libère au moment du retour à l'air libre.
Autrement dit le sang veineux est plus veineux que normalement. Ceci ne se voit que dans les expériences à taux de CO_2 suffisamment élevé pour que la pCO_2 alvéolaire chute rapidement lors du retour à l'air libre.

3) RETENTISSEMENT DE L'HYPERCAPNIE CHRONIQUE SUR LE METABOLISME ET LES GRANDES FONCTIONS.

Schaefer s'est attaché à montrer, au long des années, que le CO_2 chronique avait une action bi-phasique, une phase de stimulation étant suivie d'une phase de dépression, visible au niveau de la plupart des grandes fonctions.

1) LA COURBE DE POIDS fléchit au début de confinement. Schaefer, Storr et Scheer (10) avec 3 et 10 % de CO_2 chez le cobaye pendant 11 à 13 jours, Freeman et Fenn (13) avec 10 % de CO_2 chez le rat pendant 4 semaines, Schaefer (51) avec 1,5 % CO_2 chez le cobaye pendant 91 jours, et nous mêmes avec 4 % CO_2 chez le chien pendant 15 jours, observons tous cette perte de poids qui se comble secondairement. L'amaigrissement survient malgré un appétit augmenté, particulièrement net dans les expériences aux environs de 10 % de CO_2 ou les animaux courent sans arrêt à leur nourriture.
Puis l'appétit se normalise et les animaux récupèrent leur poids de départ.
La perte de poids ne peut être expliquée par la polyurie du début de confinement qui est trop peu importante et n'est d'ailleurs pas retrouvée par tous les auteurs.

2) L'amaigrissement paraît être plus la conséquence d'un accroissement du CATABOLISME AZOTE. Schaefer (51) note, avec 18 % CO_2 chez le cobaye, une importante augmentation de l'azote total non protéique urinaire parallèle à la polyurie du début du confinement, alors qu'en fin de confinement l'azote total non protéique est très en-dessous des valeurs normales et met plusieurs jours à revenir à la normale après arrêt du CO_2.
Au cours de l'hypercapnie exogène chronique une phase avec bilan azoté négatif et amaigrissement serait suivie d'une phase anabolique avec bilan azoté positif et gain de poids ; cette deuxième phase se prolongeant après le retour à l'air libre.

3) LA GLYCEMIE ne varie pas de façon identique dans toutes les expériences mais évolue souvent en deux phases.
Dans notre 6e observation humaine nous avons enregistré une phase d'hypoglycémie relative suivie d'une phase d'hyperglycémie relative. Schaefer (10) avec 12 % CO_2, observe une phase hyper puis une phase hypo, tandis qu'avec 30 % CO_2 pendant une heure (52), il enregistre, une nette hyperglycémie, une chute du glycogène hépatique et une augmentation du glycogène musculaire ; ceci si on emploie des mélanges air + CO_2. Avec un mélange O_2 + CO_2 le glycogène musculaire diminue.

La forte stimulation surrénalienne provoquée par les mélanges air + CO_2 n'apparaît pas avec les mélanges O_2 + CO_2. Par contre au retour à l'air libre quels que soient les mélanges utilisés, on observe une nette stimulation surrénalienne.

Il semble donc que dans le cas de mélanges très riches en CO_2 ce soit plus l'hypoxie que l'hypercapnie qui stimule les mécanismes de défense. Ainsi Schaefer avec 1,5 % CO_2 (51) note une faible diminution des glycogènes hépatique et musculaire.

Il est certain que l'intensité de l'agression par le CO_2 est fonction des taux employés. Si, dans tous les cas, il y a, en début de confinement, une accélération du catabolisme glucidique, la glycémie peut varier de façon différente en fonction de l'importance de la glycogénolyse, hépatique en particulier ; celle-ci, massive avec 30 % CO_2 entraîne une importante élévation de la glycémie, progressive et peu marquée avec 1,5 % CO_2 elle ne retentit pas de manière appréciable sur le taux de glycémie qui peut diminuer par transfert de glucides vers les cellules. Le foie paraît beaucoup souffrir de l'agression par le CO_2 : Holmes et Barnhart (54) constatent une rétention de brome-sulfone-phtaleine très augmentée et Schaefer (55) signale une nette diminution de la consommation d'oxygène, mesurée au Warburg, de tranches de foie après quelques jours sous CO_2.

4) La glycogénolyse du début de confinement serait la conséquence de la dépression des oxydations et de l'augmentation du métabolisme anaérobie. Gesell (88-89-90) avec des mélanges contenant 11,4 % CO_2 + 21 % O_2 et 19,2 % CO_2 + 27 % O_2 (afin d'éviter toute hypoxie) et un temps d'exposition de l'ordre de deux heures, observe une chute de la réserve alcaline, une augmentation de la lactacidémie et une baisse de la consommation d'oxygène. Sous l'effet de la dépression des oxydations et de l'accélération du métabolisme anaérobie il y a échange de bicarbonates sanguins contre des lactates tissulaires. Shaw et Messer avec 10 % CO_2, Miller (14) avec 1,5 à 5 % CO_2 retrouvent cette chute de la réserve alcaline du plasma "séparé". Nous avons vu que sur le plasma "vrai" cette chute pouvait être masquée par une augmentation des tampons globulaires. Schaefer (10-55) avec des taux de CO_2 de 3 à 10 %, note une baisse de la consommation d'oxygène et une augmentation du quotient respiratoire pendant la phase d'amaigrissement. Tout rentre dans l'ordre par la suite. Au contraire avec les faibles taux de CO_2 (1,5 %) de ses dernières expériences la consommation d'oxygène ne varie pas et l'excrétion de CO_2 est diminuée pendant la phase d'acidose décompensée ; au retour à l'air libre on observe une forte excrétion de CO_2 pendant tout le temps où la pCO_2 alvéolaire reste élevée. Il rattache ces variations dans l'excrétion du CO_2, à la fixation ou à la défixation, lentes, du CO_2 sur l'os, en raison de l'hypo puis de l'hypercalcémie qui les accompagnent.

Il est évident que dans la mesure du quotient respiratoire interviennent non seulement les variations métaboliques, mais aussi la fixation ou la défixation du CO_2 au niveau de divers secteurs de l'organisme : ceci devient d'autant plus visible que le taux de CO_2 est plus bas et le temps de confinement plus prolongé.

5) Pour Schaefer l'hypercapnie provoque au niveau des glandes endocrines et des fonctions psycho-motrices, une stimulation suivie d'une phase de dépression : la stimulation est d'autant plus massive et précoce que le taux de CO_2 est plus élevé : Avec 30 % CO_2 stimulation importante du cortex surrénal à la mise sous CO_2 et au retour à l'air libre (52) : avec 1,5 % CO_2, au bout de sept jours de confinement, stimulation surrénalienne marquée par l'eosinopénie sanguine et la chute du cholestérol des surrénales.
A la suite de cette phase de stimulation apparaît, dans les conditions de l'hypercapnie chronique, une phase de dépression particulièrement nette au niveau du cortex surrénal : la médullo-surrénale résiste mieux : il y a de même une disjonction entre le cortex et les centres au niveau de l'encéphale (Communication personnelle de l'auteur).
Avec 3 % CO_2, Schaefer (55) aurait même noté, au bout de 18 jours, une diminution de l'activité thyroïdienne histologiquement vérifiée.

De la confrontation de ces quelques références bibliographiques avec nos propres résultats on peut schématiser les différentes phases de l'hypercapnie chronique, entre 1,5 et 4 % CO_2, de la façon suivante :

1) LA PREMIERE PHASE est une phase catabolique, avec bilan azoté négatif et amaigrissement, dépression des oxydations et augmentation du métabolisme anaérobie : de ceci témoignent, la chute de la réserve alcaline, ou sa non augmentation malgré un gain de cations, l'augmentation de la lactacidémie et de l'acidité titrable urinaire, la glycogénolyse.
Au niveau du sang PHASE D'ACIDOSE DECOMPENSEE.

2) LA DEUXIEME PHASE est une phase anabolique avec bilan azoté positif et gain de poids.
Les déchets tissulaires sont très nettement diminués et la réserve alcaline augmente parce que, dans la colonne des anions, les ions d'origine intra-cellulaire sont en concentration inférieure à la normale, ce dont témoignent les chiffres très bas de l'acidité titrable urinaire.
Au niveau du sang PHASE D'ACIDOSE COMPENSEE. La bonne adaptation métabolique à l'hypercapnie permet la compensation de l'acidose.

3) La persistance, au retour à l'air libre, de l'adaptation métabolique et du relèvement du niveau d'équilibre des différents systèmes tampons, est responsable de la vague d'ALCALOSE sanguine, qui apparaît lorsque la pCO_2 alvéolaire est revenue à son niveau normal.

Autrement dit, en prenant tous ces termes dans leur sens habituel l'hypercapnie engendre une acidose "métabolique" d'autant moins marquée que le taux de CO_2 employé est plus faible.
Ce qui est paradoxal est que plus cette acidose est modérée plus l'organisme met de temps à la compenser : IL FAUT UNE SORTE DE SOMMATION POUR QUE LE STIMULUS PUISSE INDUIRE LA REPONSE ADAPTATIVE.
On pourrait en conclure que le taux de CO_2 maximum, admissible pour des séjours prolongés, EST LE TAUX QUI PROVOQUE UNE CHUTE TRES DISCRETE MAIS TRES PROLONGEE DU pH PLASMATIQUE : si la compensation met un temps très long à s'établir c'est que l'acidose est bien tolérée.

4) LE BILAN IONIQUE INTRA-CELLULAIRE AU NIVEAU DU MUSCLE. EQUILIBRE AVEC LE MILIEU EXTRA-CELLULAIRE.

Si la compensation de l'acidose intra-cellulaire provient, pour une part, de l'adaptation métabolique et de la variation dans la colonne des anions, elle peut aussi se faire par un gain de bases fixes. Le potassium est le plus important des cations intra-cellulaires et nous avons fait trois expériences sur des lapins dans l'espoir d'en étudier les variations éventuelles.
En première approximation ces expériences nous montrent des résultats contradictoires.
Nous avons essayé de grouper les résultats et de les analyser tous ensemble afin d'étudier simultanément le plus grand nombre de sujets ce qui est souhaitable en raison de la faible précision de nos méthodes de dosage ; nous savions que pour toute détermination tissulaire il faut opérer sur le tissu dégraissé et ramener les résultats au résidu sec pesé à poids constant.
Si nous appliquons à l'étude des résultats de nos mesures tissulaires la relation qui paraît exister entre la concentration en CO_2 et le temps que l'équilibre électrolytique met à se modifier.

$$T \cdot C^3 \underset{\sim}{} R \text{ (constante)}$$

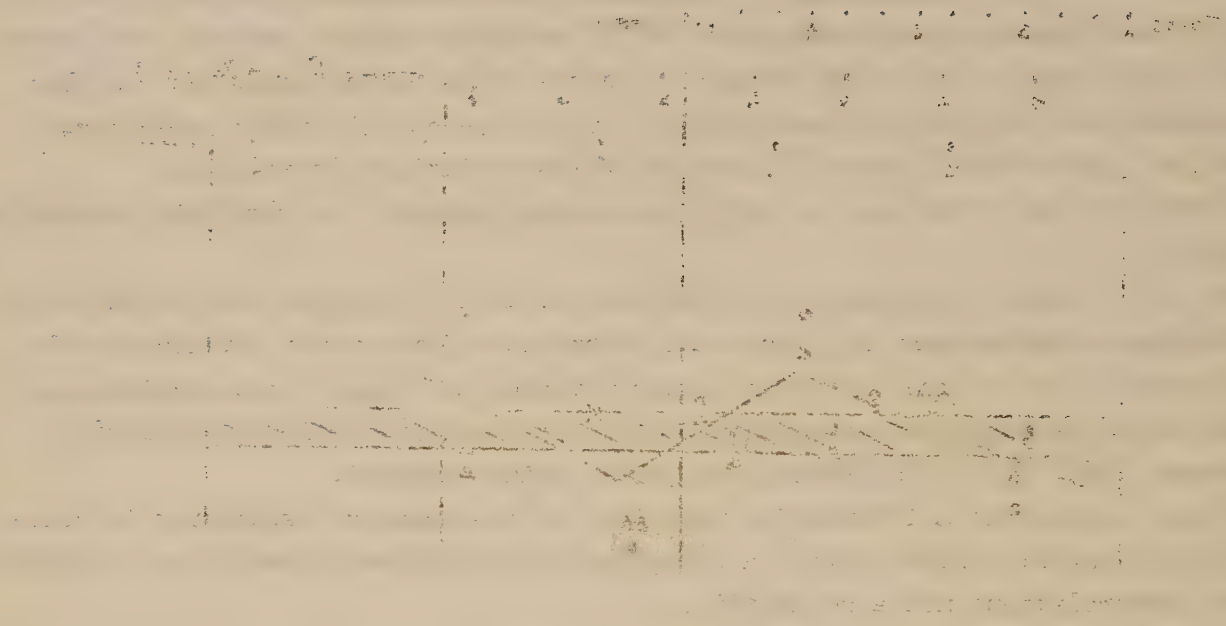
et que nous affectons à la constante R une valeur quelconque,

$$T = \frac{R}{C^3}$$, nous donne pour chacune des trois expériences une échelle de temps différente.

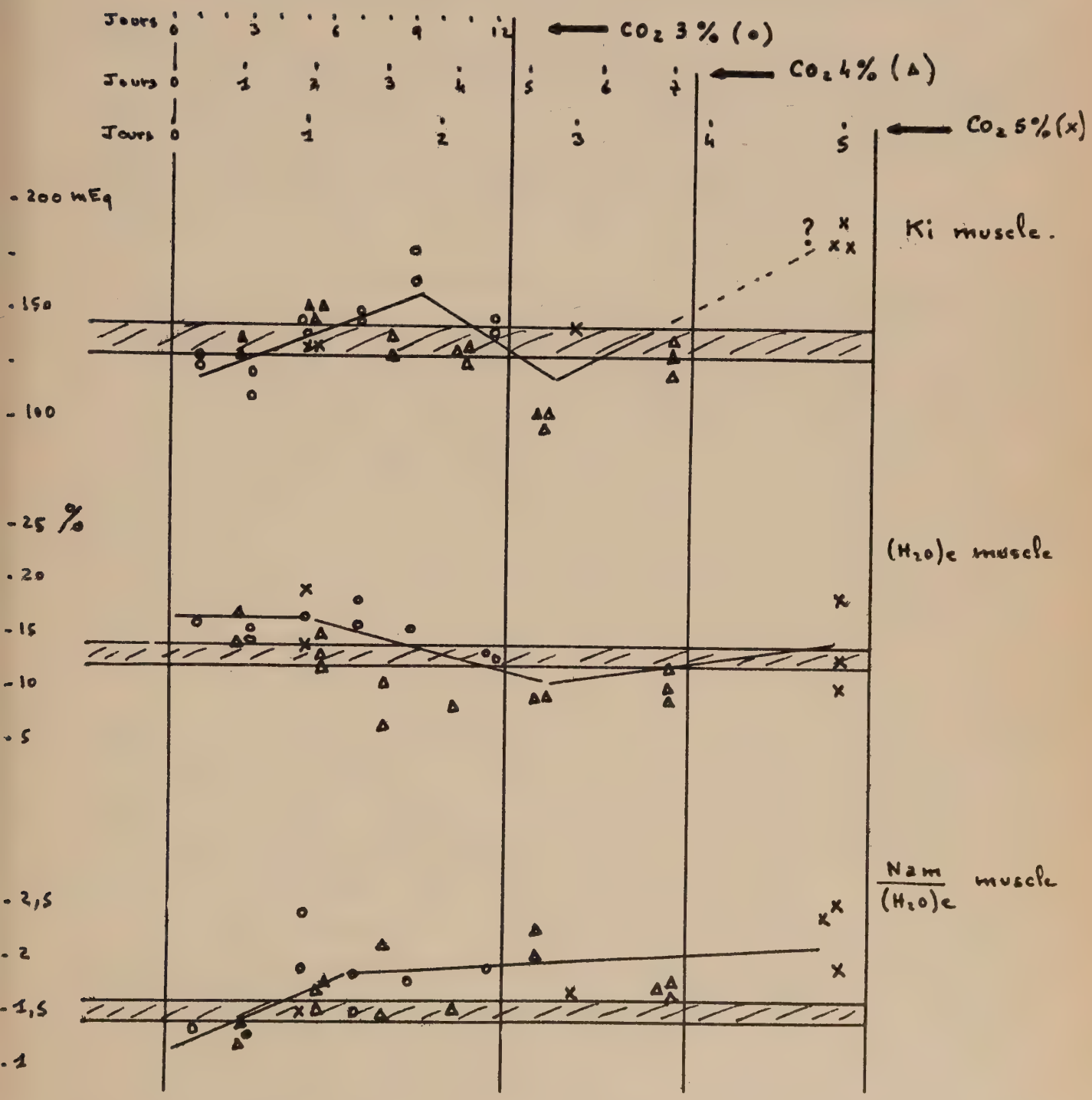
On obtiendrait ainsi des effets identiques au bout de :

- 12 jours avec 3 % de CO_2,
- 4 jours 1/2 avec 4 % de CO_2,
- 2 jours 1/2 avec 5 % de CO_2, (voir courbes N° 22 page suivante).

Avec cette échelle de temps proportionnelle les résultats apparaissent plus homogènes que lorsqu'on étudie chaque expérience isolément. C'est ainsi que Ki montre successivement des valeurs sub-normales, puis supérieures, puis inférieures à la normale : les chiffres atteints avec 5 % CO_2 semblent trop élevés pour ne pas être entachés d'erreur, (H_2O) e augmenté au début du confinement devient



Courbes N°22.
Une échelle de temps pour chaque expérience qui est individualisée par un signe particulier(rond,triangle ou croix).
La zône hachurée représente la zône de variationdes valeurs témoins.



ensuite inférieur à la normale à laquelle il revient avant le retour à l'air libre. Le sodium musculaire, donné par le rapport du sodium total à l'eau extra-cellulaire, diminué en début de confinement reste ensuite au-dessus de la normale pendant toute la fin du confinement.

Par quels mécanismes le pouvoir tampon intra-cellulaire peut-il augmenter ?

1) La réaction la plus précoce est un transfert d'eau de la cellule vers les liquides interstitiels dont le volume augmente. Nos résultats ainsi que ceux de Dautrebande (26), Arends, Rayburn, Draper et Whitehead (22), Malorny (23) et Schaefer (87), sont assez nets à cet égard.
Quel est le retentissement de ce déplacement de l'équilibre hydrique sur le plasma ?

De très nombreux auteurs s'accordent pour dire que le CO_2 provoque une hydrémie périphérique. Celle-ci est le plus souvent appréciée par le biais de l'hématocrite et peut ne pas être visible en raison des variations propres de l'hématocrite dont la valeur peut être augmentée par une spléno-contraction lors de la mise sous CO_2. D'autre part les variations du volume plasmatique ne sont pas obligatoirement parallèles à celles de l'eau interstitielle : Whitehead (22) et ses collaborateurs, notent, avec de forts taux de CO_2, une augmentation de l'espace thiocyanate et une chute du volume plasmatique. Enfin, chez l'homme, le volume plasmatique est modifié par l'orthostatisme.
Il n'est donc pas étonnant que nous n'ayons enregistré de variations significatives de l'hématocrite, lors de la mise sous CO_2, que dans nos observations humaines N° 5 et 5 bis.

Dans une deuxième phase la cellule récupère l'eau qu'elle avait perdu, peut être à la faveur de l'augmentation du sodium intra-cellulaire qui, contrairement au potassium, entraîne toujours avec lui la quantité d'eau osmotiquement obligatoire. En effet si la cellule peut augmenter son pouvoir tampon par un gain de sodium et de potassium, ce dernier peut être combiné et inactif sur le plan des équilibres osmotique et acido-basique (99).

2) On relève dans la bibliographie de nombreuses références (28 à 38) concernant les variations de la composition ionique du muscle en regard des mouvements des ions extra-cellulaires, mais les moyens expérimentaux employés sont toujours soustractifs, déplétion en chlore pour obtenir une alcalose, déplétion en sodium pour obtenir une acidose et de ce fait les résultats obtenus sont toujours très nets. Par contre les conclusions des différents auteurs ayant étudié les variations des ions tissulaires induites par une acidose respiratoire exogène, sont beaucoup plus nuancées.

Fenn et Cobb (39), sur le muscle de grenouille isolé dans son propre sang, observant, lors de l'élévation de la pCO_2, un transfert de potassium du plasma vers le muscle : l'espace chlore est, le plus souvent, augmenté.

Malorny (23-24), avec différents animaux, chiens, chats, lapins, des taux de CO_2 de 2,6 à 4 %, et un temps de confinement de l'ordre de 6 heures, conclue que le milieu intra-cellulaire du muscle perd de l'eau et gagne du sodium et du potassium.

Cooke, Coughlin et Segar (40), chez le rat, soumis pendant 2 à 3 semaines à des taux de CO_2 de 10 à 15 %, constatent peu de variations, à ceci près que le potassium intra-cellulaire est, dans tous les cas, à la limite supérieure de la normale.

Schaefer et Barton (87) exposent des cobayes à 15 % de CO_2 pendant des temps variables. Ils distinguent trois phases dans la réaction tissulaire :

a) Une phase d'hypercapnie aiguë au cours de laquelle le sodium et le potassium intra-cellulaires augmentent au niveau du foie et du muscle.

b) Du 4e au 7e jour, une phase d'hypercapnie chronique. Le sodium et le potassium musculaires restent élevés, alors qu'ils reviennent à une concentration normale dans le foie. Les volumes extra-cellulaires du foie et du muscle augmentent aux dépens de l'eau intra-cellulaire.

c) Du 20e au 73e jour, une phase d'épuisement. L'eau extra-cellulaire diminue, l'eau intra-cellulaire augmente et les concentrations cellulaires en sodium et en potassium s'effondrent.

De la confrontation de ces diverses expériences on retire l'impression que la sensibilité d'espèce joue énormément et qu'en fonction de l'animal utilisé l'amplitude de la réaction varie. Si l'acidose, obtenue par déplétion sodique, provoque un transfert de potassium vers la cellule musculaire, l'acidose respiratoire exogène a un effet à peu près parallèle mais, ni aussi net, ni aussi constant d'une expérience à l'autre.

Les variations du sodium intra-cellulaire, du fait de sa faible concentration, ne semblent pas retentir notablement sur la natrémie.

De même les variations du potassium intra-cellulaire ne retentiraient sur la kaliémie qu'avec de forts taux de CO_2 (42-45). Cependant nous avons vu dans nos observations humaines N° 5 et 5 bis une élévation transitoire de la kaliémie lors du retour à l'air libre.

5) ORIGINE DU SODIUM EXTRA-CELLULAIRE ET DU POTASSIUM INTRA-CELLULAIRE.

Sous CO_2 la natrémie augmente d'emblée et les concentrations intra-cellulaires du sodium et du potassium tendent à s'élever au bout d'un certain temps de confinement. Quelle est l'origine de ces ions ?

1) Origine à court terme : LES BASES TISSULAIRES.

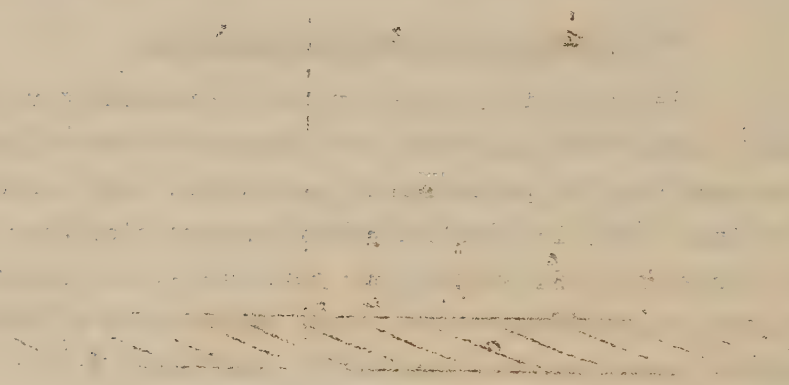
a) Origine du potassium musculaire

Le foie et la rate, qui ont normalement un pouvoir tampon considérablement plus élevé que celui des liquides extra-cellulaires (41), lachent, à la mise sous CO_2, du potassium et par contre coup s'hydratent (23-42). Pour Fenn et Asano (42) la réaction hépatique est d'origine adrénergique : elle est abolie par section du sympathique cervical et les agents adrénolytiques, et diminuée par la surrénalectomie. Cette décharge de potassium ne retentirait sur la kaliémie que pour des taux de CO_2 supérieurs à 10 % ; au-dessous l'hydrémie périphérique masquerait l'afflux de potassium.
Ainsi que nous l'avons signalé la contraction splénique adrénergique peut, par lâchage de globules rouges, masquer l'hémodilution quand on cherche à apprécier celle-ci par l'hématocrite.
La réaction hépato-splénique apparaît donc comme un élément important de la défense précoce contre l'acidose respiratoire : le potassium libéré par le foie passant directement dans la cellule musculaire (42).

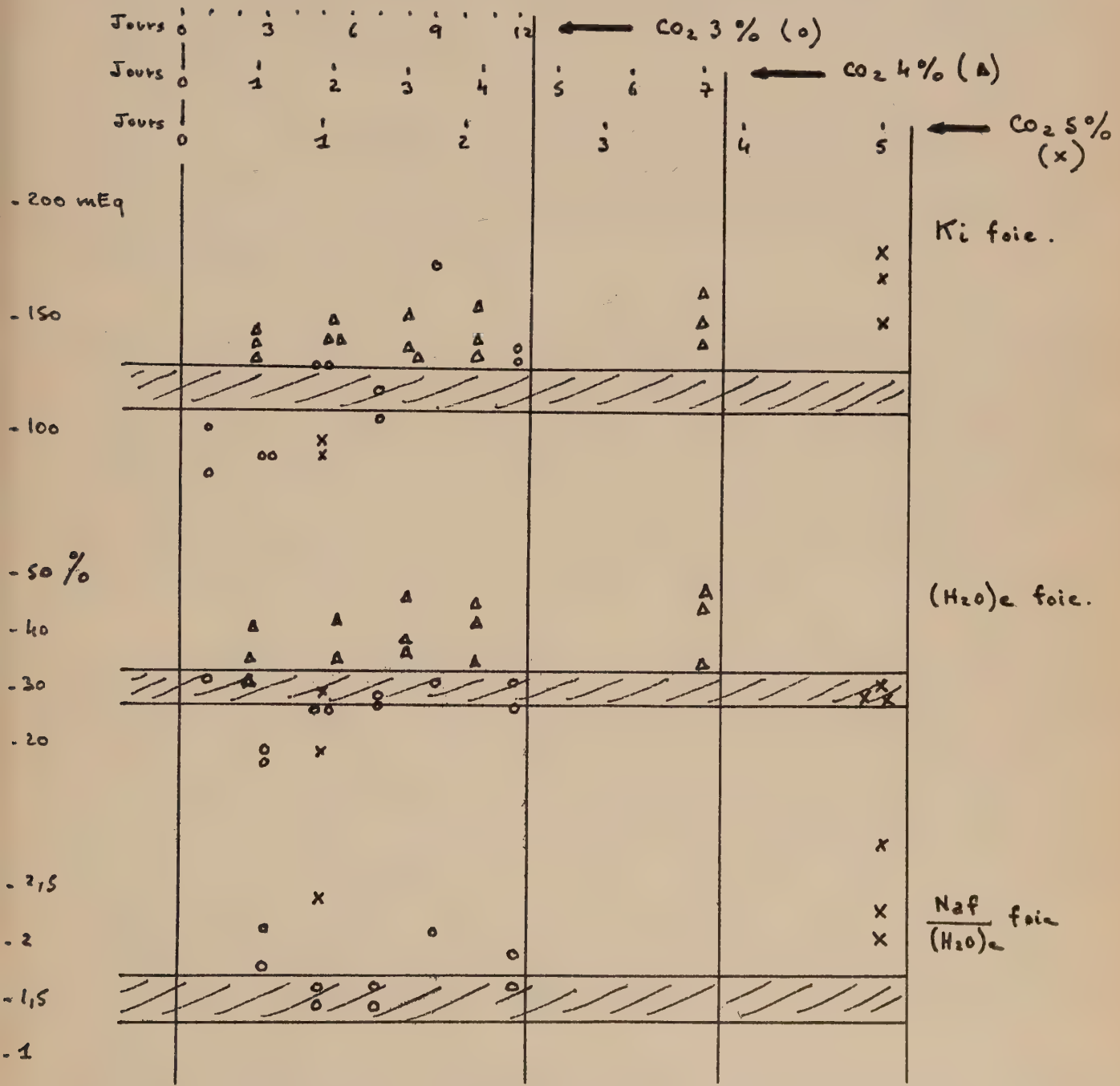
Si nous appliquons à l'étude de nos propres résultats la même échelle proportionnelle que celle utilisée pour l'étude des dosages sur le muscle, nous voyons que le sodium, le potassium et l'eau extra-cellulaire du foie passent, au bout de quelques jours, à des valeurs nettement supérieures à la normale (Courbe N° 23 page suivante) Schaefer (87) observe une augmentation immédiate du potassium hépatique, qui contraste avec les quelques valeurs basses que nous avons ici au tout début du confinement.

b) Origine du sodium plasmatique

Il augmente dans les premières heures du confinement et aurait une double origine. Il provient pour une part du milieu intra-cellulaire (58), mais la plus grande partie vient, d'après Pitts (58) et Bergström (59), de sodium, très



Courbe N°23.
Une échelle de temps pour chaque expérience qui est individualisée par un signe particulier(rond,triangle ou croix).
La zône hachurée représente la zône de variation des valeurs témoins.



labilement fixé et rapidement mobilisable, adsorbé à la surface de l'os.
Chez le chien cette réserve sodique n'a pas les mêmes caractères que chez les autres mammifères, ce qui expliquerait la chute de la natrémie que nous avons observée, les premiers jours sous CO_2, dans nos expériences chiens N° 3 et 4.
Il est possible qu'il y ait eu un transfert de sodium vers le milieu intra-cellulaire, l'excrétion urinaire du sodium ne variant pas beaucoup. De même, au retour à l'air libre, un afflux de sodium tissulaire peut être responsable de l'hypernatrémie transitoire.

2) Origine à court et à long terme : LA REACTION RENALE.

C'est le rein qui, réabsorbant plus fortement les bases, permet l'augmentation de la réserve alcaline dans l'ensemble de l'organisme. Il y a plusieurs temps distincts dans la réaction rénale :

a) Au cours de différentes expériences nous avons observé une première phase de polyurie avec chute de la concentration des électrolytes correspondant à une perte d'eau. Barbour (46) estime qu'elle est provoquée par une inhibition de la sécrétion d'hormone anti-diurétique car elle disparaît après administration d'extrait post-hypophysaire. Pour accorder une valeur à la mesure de cette polyurie il faut éliminer toute influence perturbatrice d'ordre émotionnel ou neuro-végétatif : on ne peut cependant négliger la phase adrénergique dont nous avons parlé à propos de la réaction hépatique.

b) Dans une deuxième phase on observe une polyurie osmotique avec perte de sodium et de chlore, et, dans une certaine mesure, de potassium. Il semble, étant donné l'élimination concomitante de sodium et de chlore, paradoxale dans une urine acide, que cette polyurie ait un caractère obligatoire et soit provoquée par l'augmentation de l'eau extra-cellulaire : une telle réaction est possible chez l'homme couché mais non chez un sujet debout (60). Nous la retrouvons chez le chien ou l'orthostatisme ne peut être invoqué comme facteur perturbateur des fonctions rénales.
Pendant les deux phases de cette polyurie, qui coïncide avec la phase d'acidose plasmatique décompensée, nous observons une chute du pH urinaire, une nette augmentation de l'acidité titrable et une diminution de la concentration en potassium.
Le facteur déterminant de la réabsorption des bicarbonates est le pH plasmatique (61-62-63-64-65) et les variations concomitantes de l'acidité titrable des urines et du pH plasmatique que nous avons enregistré sont concordantes.

Le potassium est réabsorbé en plus grande quantité car il y a davantage d'ions H+ comme facteur limitant de son excrétion (47).

c) Dans la troisième phase de la réaction rénale le volume de la diurèse est au-dessous de la normale : la réduction de l'acidité de titration correspond à une réabsorption réduite de bicarbonates dont l'excrétion augmente (82). Cette phase correspond à l'acidose compensée au niveau du plasma. Les concentrations urinaires du sodium, du chlore et du potassium sont soit normales, soit basses, soit élevées : nous n'avons rien observé de constant d'une expérience à l'autre.

Il se produit une augmentation progressive de la concentration en ammonium et le pH des urines devient supérieur aux valeurs de départ quand la concentration en ammonium devient supérieure à la normale, au bout de quelques jours.

d) Ce pH urinaire élevé persiste quelques jours après le retour à l'air libre, le temps que mettent l'acidité titrable, basse, et la concentration en ammonium, élevée, à revenir à la normale. Il y a pendant cette période une forte excrétion de bicarbonates (82).
Au retour à l'air libre nous avons quelquefois observé une polyurie, plus ou moins tardive, également signalée par Schaefer : elle est loin d'être la règle et son mécanisme paraît mystérieux.

6) METABOLISME DU CHLORE.

Dans les expériences de courte durée nous avons observé une augmentation du chlore total du sang ; dans les expériences de plus longue durée une légère augmentation en début de confinement est suivie d'une chute sensible.

D'autre part l'augmentation des liquides interstitiels semble se faire avec une chlorémie qui reste normale, ou même légèrement au-dessus de la normale.

Connaissant le rôle électif de l'ion bicarbonate dans la stimulation de la sécrétion chlorhydrique, il est possible qu'on observe au niveau de la muqueuse fundique une réaction biphasique, une phase de stimulation étant suivie d'une phase de dépression.

C O N C L U S I O N S

En conclusion de cet ensemble d'expériences, préliminaires à une étude plus approfondie des effets de l'hypercapnie exogène chronique, nous ne pouvons dégager que quelques notions susceptibles de guider une expérimentation future.

1) La compensation ventilatoire, par augmentation du volume de l'air courant, devient apparente et mesurable au-dessus de 1 % de CO_2 : elle reste efficace jusqu'à des concentrations de 5 à 6 % de CO_2 dans l'air inspiré : elle n'est jamais suffisante, même pour de très faibles taux de CO_2.

2) L'efficacité de la compensation ventilatoire est démontrée par la modération de l'acidose sanguine qui reste largement dans les limites "physiologiques" de variation du pH sanguin. Cependant, malgré sa discrétion, l'acidose sanguine ne doit pas être sous-estimée, sa compensation entraînant parfois une certaine fatigue des mécanismes compensateurs qui sont mis en jeu pour compléter la compensation ventilatoire. C'est ainsi, qu'avec 1 % de CO_2, l'érythropoïèse, tout d'abord stimulée, fléchit au bout de 15 à 20 jours de confinement.

3) On observe au niveau du sang veineux trois phases successives, acidose décompensée, acidose compensée et alcalose après le retour à l'air libre.

Le phénomène le plus frappant est que l'acidose met d'autant plus de temps à se compenser que le taux de CO_2 utilisé est plus faible. Il semble exister une relation constante entre la concentration, en % de CO_2, (C) et le

temps (T.), en jours, mis par l'équilibre électrolytique à se modifier afin de compenser l'acidose. Cette relation serait de la forme :

$$T. \quad . \quad C^3 \quad \simeq \quad \text{constante}$$

4) Dans les conditions de l'hypercapnie exogène chronique se substitue aux échanges érythro-plasmatiques de chlore un échange cationique sodium/potassium, qui permet un apport accru de bicarbonates globulaires responsables, en partie, de la vague d'alcalose plasmatique après le retour à l'air libre.

5) La phase d'acidose sanguine décompensée semble être provoquée par un afflux de métabolites acides d'origine cellulaire témoins d'une certaine détresse métabolique. Autrement dit, en prenant ces termes dans leur sens usuel, se superpose à l'acidose respiratoire une acidose métabolique dont l'importance est directement proportionnelle au taux de CO_2 utilisé. On peut ainsi expliquer la lenteur avec laquelle l'acidose sanguine se compense si on considère l'acidose métabolique comme étant le stimulus essentiel dans l'induction de la réponse adaptative ; plus l'acidose métabolique est modérée plus il faut de temps pour que l'équilibre électrolytique intra et extra-cellulaire se modifie afin de compenser cette acidose.

6) La compensation de l'acidose intra-cellulaire peut se faire par un gain de bases fixes bien que les mesures tissulaires n'aient rien montré de bien net.

6) C'est surtout le rein qui, réabsorbant plus fortement les bicarbonates, permet l'augmentation du capital basique de l'organisme.

Nous n'avons pu dégager des critères humoraux précis qui permettent de fixer avec netteté le taux de CO_2 maximal admissible pour des séjours prolongés pendant plusieurs mois. Si le taux limite de 0,8 % de CO_2 a été choisi (1-5-6) c'est surtout sur l'étude des résultats des tests psycho-moteurs et en raison de considérations ergonomiques. En effet une claustration de plusieurs mois est susceptible d'ajouter ses effets propres et de majorer le retentissement de l'hypercapnie chronique, en particulier sur les fonctions intellectuelles ; or il est capital dans le sous-marin atomique, et plus encore dans le véhicule spatial, que les hommes embarqués conservent une vigilance et des performances psychomotrices de la plus haute qualité possible.

Vu le Président de Thèse

Pr. Y. RAOUL

Vu le Doyen de la Faculté

Pr. P. MALANGEAU

Vu et Permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

Jean ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

1) Cahiers de Triangle (Sandoz)

N° 4. Janvier 1965.

2) P.M. HALD.

Determination with flame photometer.
Methods in Medical Research. Vol. 4.

3) H.W. DAVENPORT.

The A B C of acid-base chemistry.
University of Chicago Press.

4) D.D. VAN SLYKE and J.M. NEILL.

The determination of gases in blood and other solutions by vacuum extraction and manometric measurment.
J. Bio. Chem. 1924, 61, 523.

5) Cahiers de Triangle (Sandoz)

N° 5. Juin 1965.

6) R. GUILLERM et R. BADRE.

Problèmes atmosphériques posés par les sous-marins à propulsion nucléaire.
Rev. Corps. Santé. Armées. 1961, 4, 485-514.

7) J.A. CAMPBELL.

The CO_2 partial pressure in body cavities and tissus spaces under various conditions.
J. Physio. 1923, 57, 273.

8) J.A. CAMPBELL.

The normal CO_2 and O2 tensions in the tissues of various animals.
J. Physio. 1926, 61, 248.

9) GOLLWITZER. MEIR. PINOTTI.

Sur l'hystérésis de l'excitation du centre respiratoire par inhalation de CO_2.
Pfluger's Aroh. 1947, 3, 249.

10) K.E. SCHAEFER, H. STORR and K. SCHEER.

Influence of exposure to various increased CO_2 concentrations on guinea pigs.
Pfluger's Arch. 1949, 251, 741.

11) K.E. SCHAEFER, E.R. CORNISH and F.S. SMITH.

O_2 consumption and CO_2 excretion of guinea pigs under basal conditions on air et exposed for four hours to 3 % CO_2 and 21 % O_2.

MRL Report N° 179. New London. Conn. US.

12) W.V. CONSOLAZIO, M.B. FISCHER, N. PACE, L.J. PECORA, G.C. PITTS and A.R. BEHNKE.

Effects on man of high concentrations of CO_2 in relation to various O_2 pressures during exposures as long as 72 hours.
Am. J. Physio. 1947, 5, 479.

13) F.H. FREEMAN and W.Q. FENN.

Changes in CO_2 stores of rats due to atmospheres low in O2 or high in CO_2.
Am. J. Physio. 1953, 3, 174.

14) A.T. MILLER Jr

Acclimatization to CO_2. A study of chemical and cellular changes in the blood.
Am. J. Physio. 1940, 129, 524.

15) D.C. DARROW.

Tissue water and electrolytes.
Am. J. Physio. 1944, 95, 122.

16) D.C. DARROW.

Medical progress : body fluids physiology : the relation of tissue composition to problems of water and electrolyte balance.
New Engl. J. Med. 1945, 233, 91.

17) J.F. MANERY, I.S. DANIELSON and A.B. HASTINGS.

J. Biol. Chem. 1938, 124, 359.

18) J.F. MANERY and W.F. BALE.

Am. J. Physio. 1941, 132, 215.

19) J.D. ROSENBAUM.

J. Clin. Invest. 1939, 18, 187.

20) A.B. HASTINGS and L. EICHELBERGER.

J. Biol. Chem. 1937, 117, 73.

21) E.J. CONWAY and O. FITZGERALD.

Am. J. Physio. 1942, 101, 86.

22) R.L. ARENDS, G.J. RAYBURN, W.B. DRAPER, and R.W. WHITEHEAD.

Effect of diffusion respiration and of inhalation of high CO_2 concentrations on plasma volume, thiocyanate space, blood cells and O_2 capacity.

Am. J. Physio. 1952, 171, 506.

23) G. MALORNY.

Mineral shifting between blood and tissues under the influence on increased CO_2 concentrations.

Institut de recherche en médecine sous marine.
Carnac. 1943-1944.

24) B. HUDOFFSKY, G. MALORNY, H. NETTER.

Spielen anstansch absorptionen und das muskel gewebe ein rolle und mineral handshalt.
Pfluger's Arch. 1940, 243, 388.

25) P. DENYS.

La dissociation électrolytique de l'eau extra-cellulaire.
1 volume. Fonteyn. Louvain.

26) L. DAUTREBANDE.

Changes in the human organism induced by prolonged and repeated inhalation of CO_2 : their value in post-anesthetic and premedication therapy.
Anesth. Analg. 1940, 19, 6.

27) P. J. BOYLE and E.J. CONWAY.

J. Physio. 1941, 100, 1.

28) E. MUNTWYLER, G.E. GRIFFIN, G.S. SAMUELSON and L.G. GRIFFITH.

The relation of the electrolyte composition of plasma and skeletal muscle.
J. Biol. Chem. 1950, 185, 525.

29) G.H. MUDGE and K. VISLOCKY.

Electrolyte changes in human striated muscle in acidosis and alcalosis.
J. Clin. Invest. 1949, 28, 482.

30) A. REINBERG.

La compensation des variations du potassium par celles des autres ions, du pH, de la température ou de la pression osmotique du milieu extra-cellulaire.
Presse Med. 1955, 63, 1249.

31) D.C. DARROW, R. SCHWARTZ, J.F. IANUCCI and F. COVILLE.

The relation of serum bicarbonate concentration to muscle composition.
J. Clin. Invest. 1948, 27, 198.

32) D.C. DARROW and H.C. MILLER.

Relation of muscle electrolyte composition to alterations in serum K and to the toxic effect of injected ClK.
Am. J. Physio. 1940, 130, 747.

33) E. COTLOVE, M.A. HOLLIDAY, R. SCWARTZ and W.M. WALLACE.

Effects of electrolytes depletion and acid-base disturbance on muscle cations.
Am. J. Physio. 1951, 167, 665.

34) H. YANNET and D.C. DARROW.

The effect of depletion of extra-cellular electrolytes on the chemical composition of skeletal muscle, liver and cardiac muscle.
J. Biol. Chem. 1940, 134, 721.

35) D.C. DARROW.

J. Clin. Invest. 1946, 25, 324.

36) LOWRY. HASTINGS. HULL. BROWN.

J. Biol. Chem. 1942, 143, 271.

37) W.M. WALLACE and A.B. HASTINGS.

The distribution of bicarbonate ion in mammalian muscle.
J. Biol. Chem. 1942, 144, 637.

38) J.R. ELKINGTON, R.D. SQUIRES and R.B. SINGER.

Intracellular cation exchange in acidosis due to renal insufficiency.
J. Clin. Invest. 1951, 30, 381.

39) W.Q. FENN and D.M. COBB.

Evidence for a potassium shift from plasma to muscle in response to an increased CO2 tension.
Am. J. Physio. 1935, 112, 41.

40) R.E. COOKE, F.R. COUGHLIN and W.E. SEGAR.

Muscle composition in respiratory acidosis.
J. Clin. Invest. 1952, 31, 1006.

41) J. HAMBURGER, G. RICHET et J. CROSNIER.

Techniques de réanimation médicale et contrôle de l'équilibre humoral.
1 volume. Editions Med. Flammarion. Paris.

42) W.Q. FENN and T. ASANO.

Effects of CO2 inhalation on K liberation from the liver.
Am. J. Physio. 1956, 185, 567.

43) C.H. BEST and N.B. TAYLOR.

Physiological basis of medical practice.
1 volume. Williams and Wilkins. Baltimore. US.

44) Memento scientifique Geigy.

45) J.L. MACKAY.

Effects of a narcotic level of CO2 on the plasma potassium and respiration of cats.
Am. J. Physio. 1947, 151, 469.

46) A. BARBOUR, G.M. BULL, B.M. EVANS, N.C.H. JONES, and J. LOGOTHETOPOULOS.

The effect of breathing 5 to 7 % of CO2 on urine flow and mineral excretion.
Clin. Sc. 1953, 12, 1.

47) R.W. BERLINER.

Renal secretion of potassium and hydrogen ion.
Fed. Proc. 1952, 11, 695.

48) A.C. TAQUINI, A.J. RONCORONI, P. ARAMENDIA and A.M. ROS.

Sensitivity of respiratory center to CO2 in emphysema and cor pulmonale ; effects of carbonic anhydrase inhibition.
Am. Heart J. 1957, 54, 319.

49) J.K.WOOD and D.W. RICHARD.

Analysis of the respiratory response to CO2 in various clinical states of hypercapnia states of hypercapnia, anoxy and acid-base derangment.
J. Clin. Invest. 1955, 4, 511.

50) H. FRUNDER.

Sur les variations du pH dans les tissus vivants, normaux, au cours, du manque d'oxygène, de l'augmentation de la pCO2 et de la narcose.
Pfluger's Arch. 1950, 252, 509.

51) K.E. SCHAEFER, C.T. KING, J.L. MEGO and E.E. WILLIAMS.

Effects of prolonged exposure to 1,5 % CO2 in air, for periods up to 91 days, on body weight, carbohydrate metabolism and adrenal cortical activity in guinea pigs.
Am. J. Physio. 1955, 182, 46.

52) K.E. SHAEFER, G.T. KING, J.L. MEGO and E.E. WILLIAMS.

Effect of a narcotic level of CO2 on adrenal cortical activity and carbohydrate metabolism.
Am. J. Physio. 1955, 183, 53.

53) D.C. DARROW and E.L. SARASON.

Some effects of low atmospheric pressure on rats.
J. Clin. Invest. 1944, 142, 483.

54) E.L. HOLMES and M.I. BARNHART.

Effect of CO2 increased retention on liver function in the dog.
J. App. Physio. 1958, 13, 184.

55) K.E. SCHAEFFER.

Chronic CO2 toxicity.
Am. J. Physio. 1951, 167, 3.

56) B.H. SCRIBNER, G.M. BOGARDUS, K.F. SMITH and J.M. BURNELL.

Potassium intoxication during and immediatly following respiratory acidosis.
J. Clin. Invest. 1954, 33, 965.

57) J.J. POCIDALO, J. LISSAC et C. DEMONGEOT.

Conséquences humorales et cardio-vasculaires d'une chute brutale de la pCO2 plasmatique. Etude chez le chien en hypercapnie aigue.
Rev. Fr. Et. Clin. Biol. 1958, 3, 1.

58) R.F. PITTS.

Mechanisms for stabilizing the alcaline reserve of the body.
Harvey Lect. 1954, 48, 172.

59) W. BERGSTROM.

The participation of bone in total body sodium metabolism in the rat.
J. Clin. Invest. 1955, 34, 997.

60) M.B. STRAUSS, R.K. DAVIS, J.D. ROSENBAUM and E.C. ROSSMEISL.

J. Clin. Invest. 1951, 30, 862.

61) S.W. STANBURY and A.E. THOMSON.

The renal response to respiratory alcalosis.
Clin. Sc. 1952, 11, 357.

62) B. OCHWADT.

Uber reuckresorption und ausscheidung von bicarbonat durch die niere wahrend des hyperventilation alkalose.
Pfluger's Arch. 1950, 252, 529.

63) R.B. SINGER, J.K. CLARK, E.S. BARKER and J.R. ELKINGTON.

The effects of acute respiratory alcalosis on electrolyte excretion and renal haemodynamics in man.
J. Clin. Invest. 1952, 31, 663.

64) J.R. ELKINGTON, R.B. SINGER, E.S. BARKER and J.K. CLARK.

Effects of acute respiratory acidosis on electrolyte excretion in man.
Fed. Proc. 1953, 12, 38.

65) P. BRAZEAU and A. GILMAN.

Effect of plasma CO2 tension on renal tubular reabsorption of bicarbonate.
Am. J. Physio. 1953, 175, 33.

66) P.J. DORMAN, W.J. SULLIVAN and R.F. PITTS.

The renal response to respiratory acidosis.
J. Clin. Invest. 1954, 33, 82.

67) B. HOOD.

Studies on renal function. The effect of inhalation of CO2 on renal clearances in normals, in essential hypertension and in various kidney disorders.
Esselte Aktiebolog. Stockholm. 1950.

68) W.B. SCWARTZ and R.S. RELMAN.

The dependance of renal sodium reabsorption on hydrogen exchange.
J. Clin. Invest. 1954, 33, 6.

69) E. BARKER, R. SINGER, J. ELKINGTON and J. CLARK.

The renal response in man to acute experimental alcalosis and acidosis.
J. Clin. Invest. 1967, 36, 515.

70) H.E. HARRISON and D.C. DARROW.

The distribution of body water and electrolytes in adrenal insufficiency.
J. Clin. Invest. 1938, 17, 77.

71) R.W. CLARK, C. MARSHALL and L.F. NIMS.

Blood pH during decompression.
Am. J. Physio. 1944, 142, 483.

72) E.J. CONWAY.

Calculation of the idiomolar value and its electrostatic equivalent in normal mammalian skeletal muscle.
Ir. J. Med. Sc. 1950, 293, 216.

73) W.G. YOUNG, W.C. SEALY and J.S. HARRIS.

The role of intra and extra-cellular electrolytes in the cardiac arrythmias produced by prolonged hypercapnia.
Surgery. 1954, 36, 636.

74) B.B. JOHNSON and K.E. SCHAEFER.

Tissue acid-base balance during CO2 retention.
U.S. Naval M.R.L. New London. Conn.

75) E.B. BROWN and F. MILLER.

Am. J. Physio. 1952, 169, 56.

76) J. BURNELL, M. KILLAMIL, B. UYENS and B.H. SCRIBNER.

The effects in humans of extra-cellular pH changes on the relationship between serum K concentration and intra-cellular K
J. Clin. Invest. 1956, 35, 935.

77) K.E. SCHAEFER.

Adaptation of men and animals during prolonged exposure to increased CO2 tensions.
Am. J. Physio. 1950, 163, 3.

78) DAVIES. HALDANE. KENNAWAY.

Experiments on the regulation of the blood alcalinity.
J. Physio. 1920, 1, 54.

79) G.T. KING, E.E. WILLIAMS, J.L. MEGO and K.E. SCHAEFER.

Effect of prolonged exposure to CO2 in air on pituitary adrenal interrelation in the male albino rat.
U.S. Naval MRL. Report N° 249. 1954.

80) G.T. KING, E.E. WILLIAMS, J.L. MEGO and K.E. SCHAEFER.

Adrenal functions during prolonged exposure to low concentrations of CO2.
Am. J. Physio. 1955, 183, 1.

81) K.E. SCHAEFER, B.J. HASTINGS, C.R. CAREY and G. NICHOLS Jr.

Respiratory acclimatization to CO2.
J. App. Physio. 1963, 18, 1071.

82) K.E. SCHAEFER, G. NICHOLS Jr and C.R. CAREY.

Acid-base balance and blood and urine electrolytes of man during acclimatization to CO2.
J. App. Physio. 1964, 19, 48.

83) K.E. SCHAEFER, G. NICHOLS Jr and C.R. CAREY.

Calcium and phosphorus metabolism in man during acclimatization to CO2.
J. App. Physio. 1963, 18, 1079.

84) K.E. SCHAEFER.

A concept of triple tolerance limits based on chronic CO2 toxicity studies.
Aerospace Med. 1961, 32, 197.

85) K.E. SCHAEFER.

Respiratory adaptation to chronic hypercapnia.
Ann. N.Y. Acad. Sc. 1963, 109, 772.

86) K.E. SCHAEFER.

Respiratory pattern and respiratory response to CO2.
J. App. Physio. 1958, 13, 1.

87) K.E. SCHAEFER and B. BARTON.

Phases in blood and tissue electrolytes shifts in chronic respiratory acidosis.
Internat. Physio. Congress. Bruxelles 1956, p. 797.

88) R. GESELL.

The chemical regulation of respiration.
Physio. Rev. 1925, 5, 551.

89) R. GESELL, H. KRUEGER, G. GORHAM and T. BERNTHAL.

The regulation of respiration.
Am. J. Physio. 1930, 94, 402.

90) R. GESELL.

Respiration and its adjustments.
Am. Rev. Physio. 1939, 1, 185.

91) J.W. VANCE and W.S. FOWLER.

Diseases Chest. 1960, 37, 304.

92) L.E. FARHI and H. RAHN.

Anesthesiology. 1960, 21, 604.

93) J.W. SEVERINGHAUS, M. STUPFEL and A.F. BRADLEY.

J. App. Physio. 1956, 9, 189.

94) K.E. SCHAEFER.

Fed. Proc. 1962, 21, 442.

95) C.E. BUCKLEY and H.O. SIEKNER.

Clin. Sc. 1957, 16, 695.

96) NICHOLS G. Jr and K.E. SCHAEFER.

Proc. 1st Internat. Symp. Submarine and Space Med.
New London. Conn. 1958.
New York. Mac Millan. 1962.

97) M.M. PLATTS and M.S. GRAVES.

Clin. Sc. 1957, 16, 695.

98) K.E. SCHAEFER.

Ann. N.Y. Acad. Sc. 1961, 92, 401.

99) Physiopathologie du potassium.

Colloques internationaux du CNRS. 14-18 juin 1954.

agemp
EDITIONS
40 R. Pascal
PARIS 13e
TELEPHONE
535:18—93
535:18—62